UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1967 — Série U — N° 450

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR L'OBTENTION DU TITRE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(Mention Pharmacie)

PAR

Jaime Manuel CERDAS

Contribution à l'étude des surfactifs non ioniques à liaison ester entrant dans la composition des pommades

Soutenue le 21 juin 1967 devant la Commission d'Examen

Jury : Monsieur M.-M. JANOT. — Président

A. LE HIR
J. POISSON
F. PUISIEUX
} Examinateurs

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1967 — Série U — N° 450

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR L'OBTENTION DU TITRE DE

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
(Mention Pharmacie)

PAR

Jaime Manuel CERDAS

Contribution à l'étude des surfactifs non ioniques à liaison ester entrant dans la composition des pommades

Soutenue le 21 juin 1967 devant la Commission d'Examen

Jury : Monsieur M.-M. JANOT, Président

A. LE HIR
J. POISSON
F. PUISIEUX
} Examinateurs

FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

Administration

MM. MALANGEAU P.	DOYEN,	MM. BRENN A.	Attaché, +
GUILLOT M.	Assesseur, O +,	JACOB A.	Attaché, +
RODINEAU L.	Secrétaire Général, +	Mme MUR A.M.	Attachée
Mme FERRARI S.	Attachée Principale	Melle FRIZOL E.	Attachée
M. JEANDEL L.	Attaché,	M. TRICAN J.	Attaché
Mme ESPINASSE M.L.	Attachée,		

Professeurs Honoraires

MM. LAUNOY L.	O +,	M. PICON M., O. +,	
FLEURY P.	O +,		

Professeurs

MM. JANOT M.-M., O +, Membre de l'Institut	Pharmacie Galénique (T)	MM. DILLEMANN G.,	Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie (T)
VALETTE G., O +,	Pharmacodynamie (T)	DEYSSON G.,	Botanique (T)
PARIS R., +,	Matière Médicale (T)	FLAHAUT J.,	Minéralogie (T)
GUILLOT M., O +,	Physique (T)	RENAULT J.,	Chimie Organique (T)
GAUTIER J.-A., O +,	Chimie Organique (T)	LE HIR A.,	Pharmacie Galénique (T)
Melle LAMBIN S.	Microbiologie (T)	BOUDENE C.,	Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
MM. RAOUL Y., +,	Physiologie (T)	LARUELLE P.,	Physique
COURTOIS J., +,	Chimie Biologique (T)	ROSSIGNOL P.,	Pharmacodynamie
DOMANGE L., O +,	Chimie Générale et Minérale (T)	MANGEOT A.,	Pharmacie Galénique Industrielle
TRUHAUT R., O +,	Toxicologie (T)	DELAVEAU P.,	Matière Médicale et Séméiologie
MORETTE A., +,	Hydrologie (T)	COHEN Y.,	Pharmacodynamie
CAVIER R., +,	Parasitologie (T)	RENAULT H.,	Physique
QUEVAUVILLER A., +,	Hygiène et Education Sanitaire (T)	BOURDON R.,	Chimie Analytique
MOREAU R., +,	Pharmacie Chimique (T)	REYNAUD P.,	Pharmacie Chimique
GERMAN A.,	Virologie et Sérologie (T)	LE MOAN R.,	Toxicologie
PIETTE M., +,	Biologie Sanguine (T)	POISSON J.,	Pharmacie Galénique
MALANGEAU P.,	Chimie Analytique (T)	MICHEL R.,	Endocrinologie (T)
GIRARD M., +,	Biochimie Appliquée (T)		

Maitres de conférences

MM. PAOLETTI C.,	Toxicologie	Mme PLAT M.,	Législation et Déontologie Pharmaceutique
DESVIGNES A.,	Cryptogamie et Technique Bactériologique	MM. DELACOUX E.,	Pharmacie Chimique
PERCHERON F.,	Chimie Biologique	ADOLPHE C.,	Physique
SAVEL J.,	Biologie Animale	GUERNET M.,	Chimie Analytique et Bromatologie
BORY M.,	Microbiologie	DIDRY J.,	Physique
MIOCQUE M.,	Chimie Organique	LEDOUBLE G.,	Chimie Minérale et Minéralogie
GUIGNARD J.L.	Botanique Générale	KHODADAD P.,	Chimie Minérale et Minéralogie
GOUNELLE J.-C.,	Physiologie	PERLES R. (F.F.)	Chimie Biologique
BINET P.,	Biologie Animale	YONGER J. (F.F.)	Chimie Analytique
COMBET-FARNOUX C.,	Chimie Organique		

Chefs de travaux pratiques

Mme AGNERAY (F.F.)	Chimie	MM. LEBOEUF M. (F.F.)	C.E.S. Pharmacotechnie Chimique et Galénique
MM. AGNERAY J. (F.F.)	Chimie Biologique	Mme LEGER N.	Zoologie
ASTIN C. (F.F.)	Physique	MM. LALEGERIE P. (F.F.)	C.E.S. Biochimie
Mme BLANC J.,	Chimie Organique	LELUC R.,	Microbiologie
BARNIER S.,	Mathématiques	LEMONNIER A.,	Chimie Analytique
MM. BESANCON (F.F.)	Mathématiques	LEVILLAIN P.,	Chimie Analytique
Melle BOURNIQUE C. (F.F.)	Physiologie végétale	LIKFORMAN J. (F.F.)	Physique
MM. CARLIER A. (F.F.)	C.E.S. Pharmacie Galénique Industrielle	Melle LONGEVIALLE M.,	Botanique
Mme CENAC J. (F.F.)	C.E.S. Parasitologie Pharmaceutique et Technique	MM. MACCARIO J. (F.F.)	Mathématiques
CHARPENTIER M.,	Chimie Préparation	MANDEREAU J. (F.F.)	C.E.S. Pharmacotechnie Chimique et Galénique
Melle CHOIX M.,	Pharmacie Galénique	MAHUZIER J.,	Chimie Analytique
MM. DAGRON C.,	Chimie Organique	MARTIN-FRERE H.,	Chimie Organique
COMPAGNON P. (F.F.)	Chimie Organique	MICHELET A. (F.F.)	Chimie Minérale
DAVY J. (F.F.)	C.E.S. Biochimie	Melle MORIN H.,	C.E.S. Pharmacodynamie et essais biologiques des médicaments
Melle DECAUDIN M.-T.,	Parasitologie		Chimie Organique
MM. DREUX C.,	C.E.S. Electrochimie Appliquée à l'Analyse	MM. MOSKOWITZ H.,	Zoologie
Melle DUMANT G.,	Chimie Préparation	Mme NOTTEGHEM M. (F.F.)	C.E.S. Toxicologie et Etudes Sanitaires
MM. ETIENNE G.,	Pharmacie Galénique	MM. NGUYEN PHU LICH (F.F.)	C.E.S. Analyse Appliquée au Contrôle des Médicaments (Biologie)
ETIENNE J. (F.F.)	Physique	PARIS M. (F.F.)	Biologie Animale
Melle FLEURY S.,	Chimie	PESTIS J.,	C.E.S. Analyse Appliquée au contrôle des Médicaments (Section Physico-Chimie)
GOURSAT M.J. (F.F.)	Botanique	Melle PINGUET A. (F.F.)	C.E.S. Hématologie
MM. HAMON M.,	Chimie Analytique	MM. POULLAIN P.,	Mathématiques
HARISPE J. +,	Chimie Organique	Mme PRAT M.T.,	Anatomie et Histologie
HAZEBROUCQ G.,	Physique	RAYNAUD G.,	Physique
HENRY J.,	Chimie	RIVET J.,	Botanique
HUAN YUNG (F.F.)	Chimie Générale et Minérale	Melle ROLLEN A. +,	Essais des Drogues Végétales
Mme HUBERT J.,	C.E.S. Bactériologie Pharmaceutique et Technique	ROUSSELET R. (F.F.)	C.E.S. Immunologie Générale et Appliquée
HURON M.J.,	Mathématiques	Mme ROBERT M.,	Pharmacie Galénique Industrielle
Melle JUND Y.,	C.E.S. Immunologie Générale et Appliquée	SEILLER M. (F.F.)	Chimie Analytique
M. LAROCHE J.,	Physique	MM. THUONG CONGTRIEU (F.F.)	Chimie
		Mme TROUPEL S. (F.F.)	

Bibliothèque

Melle RUYSSEN Y., +,	Conservateur en Chef	Mme DESGRIPPES A.,	Conservateur
LAVAUD S. +,	Conservateur	Melle BOUVRESSE A.M.,	Bibliothécaire

+ Légion d'Honneur
O Officier
C Commandeur

UNIV. LEIDEN BIBL.

A Monsieur Maurice - Marie JANOT

Membre de l'Institut

Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles

du Centre National de la Recherche Scientifique

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

Qui m'a accepté dans son laboratoire et

m'a prodigué tant de marques d'intérêt.

En témoignage de ma profonde reconnaissance

et de mon très respectueux attachement.

A Monsieur Alain LE HIR

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

Qui m'a confié ce travail et m'a fait bénéficier de ses conseils.

A Monsieur Jacques POISSON

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

En hommage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Francis PUISIEUX

Maître de Conférences à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Caen

Qui m'a dirigé dans mes recherches et dont la grande compétence m'a permis de mener à bien ce travail.

En témoignage de ma profonde gratitude.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A MES ENFANTS

En témoignage de ma profonde affection.

INTRODUCTION

Une partie des travaux effectués au laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris sous la direction de Monsieur le Professeur M.-M. JANOT a trait à l'étude des excipients pour pommades.

La recherche d'excipients qui tendent à augmenter l'efficacité des principes médicamenteux à appliquer sur la peau et les muqueuses aboutit à une multiplication des produits de base qui entrent dans leur composition. Malgré la grande diversité de ceux-ci on peut envisager pour leur étude et leur identification des méthodes d'analyse assez générales du fait qu'ils peuvent être classés en quelques grands groupes chimiques : les hydrocarbures, les glycérides, les cires, les polymères hydrophiles, les produits minéraux et les surfactifs.

La méthode préconisée par le groupe de chercheurs auquel j'appartiens consiste à séparer par solvants et si nécessaire par chromatographie sur colonne les principaux constituants de l'excipient ou de la pommade, puis à identifier les différentes fractions par chromatographie sur couches minces ou par chromatographie en phase gazeuse. Elle a été mise au point pour l'analyse des cires et est applicable aux excipients contenant des glycérides et des hydrocarbures. Le groupe des polymères hydrophiles est représenté surtout par les polyoxyéthylène - glycols qui peuvent être identifiés par chromatographie sur couches minces. Dans tous les cas l'identification des fractions est confirmée à l'aide des spectres IR et de RMN.

Le présent travail dont l'objet est l'analyse des surfactifs les plus couramment utilisés dans les pommades vient s'insérer dans le cadre général de ces recherches. Il a consisté pour l'essentiel à appliquer la méthode générale dont nous venons de parler à un groupe important d'émulsionnants : les surfactifs non ioniques à liaison ester.

Pour l'exposé, le plan suivant a été adopté :

I. Principaux excipients de base pour pommades.

II. Travaux antérieurs sur l'analyse des excipients pour pommades.

A. Identification des excipients de base dans les mélanges complexes.

B. Détermination de la composition des excipients de base.

III. Analyse des principaux surfactifs non ioniques entrant dans la composition des pommandes.

A. Etude des esters de sorbitanne.
B. Etude des esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés.
C. Etude des esters de polyols.

Conclusion générale.

Avant d'exposer les résultats obtenus, je tiens à remercier aussi :

- Monsieur le Professeur A. MANGEOT et Monsieur C. MORIN qui m'ont conseillé et ont mis à ma disposition le laboratoire des essais de la Pharmacie Centrale des Hopitaux de Paris pour les contrôles officinaux ;

- Monsieur M. PLAT, Maître de Conférences, et Madame M. ZUBER pour les spectres de RMN ;

- Monsieur J. DIDRY, Maître de Conférences, et Monsieur M. SONTAG pour les spectres IR.

Je remercie tout particulièrement :

- Monsieur A. CARLIER, Chef de Travaux Pratiques, pour son concours amical et très efficace ;

ainsi que :

- Mademoiselle C. MIET et Madame T. LEGRAS pour leur précieuse collaboration ;

et tous les membres du laboratoire de Pharmacie Galénique :

- Mademoiselle M. CHOIX, Madame M. SEILLER et Monsieur M. LEBOEUF, Chef de Travaux Pratiques ;

- Mademoiselle D. DUCHENE, Mesdames J. WELBY et N. KUNESH, Messieurs T.T. LUONG et J.L. POUSSET, assistants, Monsieur M. KOCH ;

- Madame M. TROLY et Monsieur E. FELLION ; qui, à des titres divers, m'ont aidé dans ces recherches.

I. - PRINCIPAUX EXCIPIENTS DE BASE POUR POMMADES

La classification des excipients pour pommades peut être très différente selon qu'on attache une importance prédominante à leurs caractères physiques, à leurs propriétés chimiques ou à leur mode d'action sur la peau et les muqueuses. Pour le présent travail c'est évidemment la classification chimique qui s'impose et on peut considérer que les excipients de base pour pommades se répartissent en six groupes principaux : les hydrocarbures, les glycérides, les cires, les polymères hydrophiles, les produits minéraux et les surfactifs.

A - LES HYDROCARBURES

Les plus utilisés sont la vaseline, la paraffine et les huiles épaisse et fluide de vaseline auxquelles il faut ajouter maintenant le perhydrosqualène, tous inscrits à la pharmacopée.

La vaseline, la paraffine et les huiles de vaseline sont des produits obtenus par traitement approprié de certaines fractions de pétrole brut. Ce sont tous des mélanges de carbures saturés et ils possèdent de ce fait un certain nombre de propriétés physico-chimiques communes. Ils présentent notamment une grande inertie chimique et sont solubles dans les solvants lipophiles tels que le benzène, le xylène, l'éther ou le chloroforme mais insolubles dans les solvants hydrophiles tel que l'eau, l'alcool ou la glycérine.

Le perhydrosqualène encore appelé squalane est un produit obtenu par hydrogénation d'un carbure triterpénique d'origine animale : le squalène. C'est également un carbure saturé. Il est caractérisé lui aussi par une grande inertie chimique et présente des solubilités analogues à celles des hydrocarbures précédents.

B - LES GLYCERIDES ET LEURS DERIVES

Les glycérides les plus utilisés sont soit d'origine végétale (huiles végétales diverses) soit d'origine animale (axonge). Tous sont des mélanges liquides ou solides de triglycérides riches en acides gras insaturés et présentent un certain nombre de propriétés physico-chimiques communes. Ils s'oxydent et s'hydrolysent facilement et sont solubles dans les solvants lipophiles mais insolubles dans les solvants hydrophiles.

Divers dérivés des glycérides sont également employés. Il faut citer en particulier les huiles hydrogénées, les produits provenant d'une alcoolyse des huiles et certains acides gras principalement l'acide stéarique.

C - LES CIRES

Dans ce domaine l'excipient le plus important est la lanoléine mais la cire blanche et le blanc de baleine sont également très utilisés :

La lanoléine encore appelée lanoline est obtenue à partir du suint qui imprègne la laine du mouton et elle est formée principalement d'esters d'acides gras et d'alcools gras, stérofdiques ou triterpéniques. C'est un produit translucide jaune citron à consistance de pommade, soluble dans le chloroforme l'éther éthylique et l'acétate d'éthyle, mais insoluble dans l'eau. Elle a l'avantage d'être très hydrophile et est très utilisée comme excipient pour pommades soit seule soit en association avec la vaseline, des huiles ou d'autres cires.

Au Codex figure également la lanoléine hydratée qui contient 25 % d'eau et il faut également signaler l'emploi de plus en plus important de nombreux dérivés de la lanoléine.

La cire blanche est un produit obtenu par un traitement approprié de la cire jaune, matière constitutive des parois des alvéoles construites par l'abeille domestique, Apis mellifica, insectes Hyménoptères. Elle est formée principalement par un mélange d'esters d'acides et d'alcools gras. C'est un produit blanc mat soluble dans l'éther, le chloroforme et le tétrachlorure de carbone, partiellement soluble dans le benzène, le sulfure de carbone et l'alcool chaud mais insoluble dans l'eau. Elle est utilisée pour augmenter la consistance de pommades et entre en particulier dans la composition de cérats.

Le blanc de baleine ou spermaceti est une matière cireuse extraite soit d'une cavité située au dessus de la narine droite soit des tissus adipeux du cachalot, Physeter macrocephalus, Cétacés denticètes. Il est constitué essentiellement d'esters d'acides et d'alcools gras. C'est une substance solide blanche et d'aspect cristallin. Il est soluble en toutes proportions dans l'éther éthylique, le sulfure de carbone et les huiles, partiellement soluble dans l'alcool bouillant mais insoluble dans l'eau. Ses emplois sont analogues à ceux de la cire blanche. Il est à noter que l'alcool cétylique, l'un des constituants principaux du blanc de baleine est aussi utilisé comme excipient pour pommades.

D - LES POLYMERES HYDROPHILES

Les polymères hydrophiles employés comme excipients pour pommades sont soit des polymères naturels soit des polymères de synthèse. Les plus importants sont les polyoxyéthylène-glycols.

Les polyoxyéthylène-glycols sont des polymères de condensation de l'oxyde d'éthylène et d'eau répondant à la formule générale :

$$HOCH_2-(CH_2-O-CH_2)n-CH_2OH$$

dans laquelle n varie suivant les corps de 3 à 225 environ. Ils sont désignés par un chiffre correspondant approximativement à leur poids moléculaire moyen car ce sont la plupart du temps des mélanges de polymères voisins. Les polyoxyéthylène-glycols 200, 300, 400 et 600 sont des liquides de viscosité croissante. Les composés 1 000, 1 540, 4 000, 6 000 et 10 000 sont des solides dont la consistance s'accroit avec le degré de polymérisation. Les

polyoxyéthylène-glycols sont des produits très solubles dans l'eau tout au moins à chaud pour les composés de poids moléculaire élevé, très solubles également dans l'éthanol, l'acétone et le chloroforme, pratiquement insolubles dans l'éther, les graisses, les huiles et la paraffine. Il est fréquent d'utiliser comme excipients pour pommades les mélanges à parties égales suivants : PEG 4 000 et 400 ou PEG 4 000 et 300 ou encore PEG 4 000 1540 et 300.

Il faut citer également à côté des polyoxyéthylène-glycols d'autres polymères synthétiques tels que certains polymères de l'acide acrylique et divers polyholosides : amidons, méthylcellulose, carboxyméthylcellulose sodique, alginates, guaranates, pectines, carraghénates, et gélose. Tous ces polymères sont utilisés sous forme de gels obtenus en les faisant gonfler dans l'eau.

E - LES PRODUITS MINERAUX

Les produits minéraux employés comme excipients pour pommades sont pour la plupart des dérivés du silicium : silice, bentonites et silicates divers. Comme les polymères précédents ils sont utilisés sous forme de gels.

F - LES SURFACTIFS

Les surfactifs sont habituellement classés en trois catégories : les surfactifs anioniques, cationiques et non ioniques. Ils entrent surtout dans la composition des excipients émulsionnés.

1. Surfactifs anioniques

a) Savons

Les savons sont des sels d'acides gras répondant à la formule générale : RCOOM. Ils comprennent principalement :

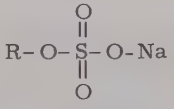
Les savons alcalins : savons de sodium, de potassium et d'ammonium.

Les savons métalliques : savons de calcium, de magnésium, de zinc et d'aluminium.

Les savons de bases organiques : notamment savons de triéthanolamine.

b) Dérivés sulfatés

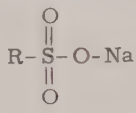
Les dérivés sulfatés les plus utilisés comme surfactis sont des sels de sodium d'esters sulfuriques d'alcools gras répondant à la formule :



Les principaux représentants sont le lauryl, le cétyl et le stéarylsulfate de sodium.

c) Dérivés sulfonés

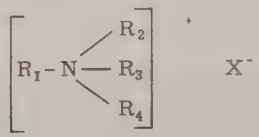
Les dérivés sulfonés ont pour formule générale :



L'un des plus intéressants est le dioctylsulfosuccinate de sodium.

2. Surfactifs cationiques

Les surfactis cationiques les plus importants sont des sels d'ammonium quaternaire. Ils ont pour formule générale :



3. Surfactifs non ioniques

Ils sont généralement classés d'après la nature de la liaison qui unit la partie lipophile à la partie hydrophile.

a) Surfactifs à liaison ester

Esters de glycols : Les produits commerciaux sont constitués par des mélanges de monoesters et de diesters d'acides gras et de divers glycols. Les plus importants sont les stéarates d'éthylène glycol, de propylène glycol et de diéthylène glycol, tous trois inscrits au Codex 1965.

Esters du glycérol : Les produits commerciaux sont formés d'un mélange de mono, de di et de triglycérides d'acides gras. Le plus intéressant est le stéarate de glycérol qui figure également au Codex 1965.

Esters de polyoxyéthylène-glycols : Les produits utilisés sont des mélanges de monoesters et de diesters d'acides gras et de polyoxyéthylène-glycols. Ils diffèrent entre eux par la nature de l'acide gras et par celle du polyoxyéthylène-glycol. Au Codex figure le stéarate de polyoxyéthylène-glycol 300.

Esters de sorbitanne : Les esters de sorbitanne utilisés comme surfactifs sont des esters d'une part d'acides gras et d'autre part du sorbitanne qui est en fait un mélange de plusieurs anhydrides du sorbitol. Comme ces derniers sont des polyols, ils peuvent donner avec les acides gras des monoesters ou des polyesters. En fait il s'agit surtout de monoesters qui diffèrent les uns des autres par la nature de l'acide gras. Les plus employés sont les monoesters laurique, palmitique, stéarique et oléique.

Esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés : Les esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés sont des monoesters de sorbitanne sur les OH libres desquels sont condensés un plus ou moins grand nombre de molécules d'oxyde d'éthylène. Ils diffèrent entre eux comme les esters de sorbitanne par la nature de l'acide gras et en plus par le nombre de molécules d'oxyde d'éthylène condensées. Les surfactifs les plus importants de ce groupe sont également les monoesters laurique, palmitique, stéarique et oléique. Ce dernier

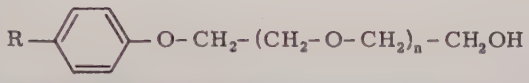
est inscrit au Codex 1965 sous le nom de polysorbate et il comporte environ vingt molécules d'oxyde d'éthylène.

b) Surfactifs à liaison éther

Les plus utilisés sont :

Les éthers d'alcools gras et de polyoxyéthylène-glycols : $R-O-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_n-CH_2OH$. Les surfactifs de ce groupe diffèrent entre eux par la nature de R (alcool gras) et la valeur de n.

Les éthers de phénols et de PEG : les plus importants répondent à la formule générale :



Ils diffèrent également entre eux par la nature de R et la valeur de n.

c) Surfactifs à liaison amide

Les plus importants résultent de la condensation de n molécules d'oxyde d'éthylène sur un amide gras et leur formule est la suivante :

$$R-CO-NH-CH_2-(CH_2-O-CH_2)_n-CH_2OH$$

Les surfactifs anioniques et cationiques ont un certain nombre d'inconvénients qui limitent leur utilisation dans le domaine des excipients pour pommades : ils présentent d'assez nombreuses incompatibilités, ne sont actifs que dans une zone limitée de pH et sont souvent irritants. Les surfactifs les plus utilisés dans les excipients émulsionnés sont en définitive les suivants : certains savons alcalins ou de bases organiques, notamment les stéarates de sodium, de potassium, d'ammonium et de triéthanolamine ; certains dérivés sulfatés principalement les lauryl, cétyl, et stéarylsulfate de sodium.

Les surfactifs non ioniques ne présentent pas les inconvénients précédents et sont de ce fait très souvent préférés maintenant aux surfactifs ioniques. Parmi les plus employés figurent tous les surfactifs à liaison ester précédemment cités et certains surfactifs à liaison éther en particulier les éthers d'alcools gras et de polyoxyéthylène-glycols.

II. - TRAVAUX ANTÉRIEURS SUR L'ANALYSE DES EXCIPIENTS POUR POMMADES

Les différents travaux d'analyse réalisés dans le domaine des excipients pour pommades peuvent être classés en deux catégories selon que le but recherché est l'identification des excipients de base dans les mélanges complexes que sont les pommades ou la détermination de la composition des excipients de base eux-mêmes.

A - IDENTIFICATION DES EXCIPIENTS DE BASE DANS LES MELANGES COMPLEXES

Dans le domaine des excipients pour pommades en général, le problème a déjà été abordé par différents auteurs notamment SCHMIDT (63) SPRINGER (68) (69) NEWBURGER (59) et SUCKER (73) (74).

La méthode de SCHMIDT proposée en 1948 est très succincte : la pommade est traitée par un mélange d'éthanol et d'eau (30 : 20) et ce traitement fournit trois fractions : constituants solubles (glycérol, glycols...), constituants insolubles et moins denses que le solvant (excipients gras en général) constitutants insolubles et plus denses (adjuvants divers). La composition des différents groupes est ensuite précisée en déterminant certains indices ou en utilisant des réactions de coloration ou de précipitation.

La technique de SPRINGER publiée en 1956 fait appel à des méthodes plus récentes. La pommade est séparée en différents groupes par chromatographie d'adsorption sur colonne ou par des extractions fractionnées. La composition de chaque fraction est ensuite étudiée par plusieurs techniques dont la chromatographie sur papier.

La méthode de NEWBURGER (1962) a été proposée pour les cosmétiques mais est susceptible d'être employée aussi dans le domaine des pommades pharmaceutiques. La séparation en différents groupes est effectuée à l'aide de techniques analogues à celles de SPRINGER mais pour l'étude des différentes fractions NEWBURGER utilise le plus souvent la spectrométrie infrarouge.

SUCKER (1964) a surtout recours pour la séparation à la chromatographie d'adsorption et pour l'identification à la chromatographie sur papier.

Dans le domaine des surfactifs seulement le problème de l'analyse d'un mélange a été également abordé par plusieurs auteurs en particulier par HUMMEL (38), ROSEN et GOLDSMITH (61) et très récemment BELL (5). Tous donnent des indications sur les techniques qui peuvent être employées pour l'extraction des surfactifs à partir de divers produits (émulsions, solutions aqueuses ou non aqueuses, produits pulvérulents). Ils décrivent aussi

diverses méthodes permettant de séparer les différents types de surfactifs (ioniques et non ioniques), et indiquent une série de tests chimiques ou physiques qui permettent après séparation de caractériser les principaux groupes chimiques de surfactifs : surfactifs aromatiques, esters, amides, composés quaternaires, dérivés du glycérol... L'ouvrage de HUMMEL sur l'analyse des surfactifs comporte en outre un recueil des spectres infra-rouges des principaux surfactifs utilisés.

B - DETERMINATION DE LA COMPOSITION DES EXCIPIENTS DE BASE

1. Hydrocarbures

Peu de recherches ont été publiées sur la composition des hydrocarbures officinaux proprement dits. Il faut toutefois signaler que de nombreux travaux ont été faits dans le domaine des paraffines à l'aide de la spectroscopie infrarouge (52) (53) de la chromatographie en phase gazeuse et de la spectrométrie de masse (51) (60).

2. Glycérides

L'analyse des glycérides a fait l'objet de travaux innombrables à l'aide des méthodes les plus modernes en particulier à l'aide de différentes méthodes chromatographiques. Divers traités récents en particulier ceux de KAUFMANN (47) de HILDITCH (28) et de WILLIAMS (82) sont consacrés à ce sujet.

3. Cires

a) La lanoléine

La composition de la lanoléine a été étudiée par de nombreux auteurs en particulier HORN et ILSE (35) (36), WEITKAMP (79) HORN et HOUGEN (32) (33) MURRAY et SCHOENFELD (56) (57), HORN, HOUGEN, RUDLOFF et SUTTON (34), HORN et PRETORIUS (37). Le travail le plus complet sur la nature des différents acides et alcools entrant dans la composition de la lanoléine soit à l'état libre soit à l'état estérifié est celui de DOWNING, KRANZ, et MURRAY (20). Il faut citer également les travaux récents de MOLD, MEANS, STEVENS et RUTH (55) sur les hydrocarbures de la lanoléine.

b) La cire blanche

L'analyse de la cire d'abeille a été effectuée par différents auteurs dont GASCARD et DAMOY (24) CHIBNALL et collaborateurs (17) HOLDE et BLEYBERG (30), BUCHNER (11) TOYAMA et HIRAI (77) et FUCHS (23). Les travaux les plus complets et les plus récents sont ceux de DOWNING, KRANZ, LAMBERTON, MURRAY et REDCLIFFE (21) et ceux de STREIBL, STRANSKY et SORM (72). DOWNING et ses collaborateurs à l'aide de la chromatographie en phase gazeuse ont pu préciser d'une manière assez complète la nature des acides et des alcools libres ou estérifiés. STREIBL et ses collaborateurs à l'aide de la chromatographie en phase gazeuse et de la spectrométrie de masse ont précisé celles des hydrocarbures. Signalons que dans notre laboratoire une étude approfondie de la cire blanche par spectrométrie de masse est en cours.

c) Le spermaceti

La composition du spermaceti a été étudiée par de nombreux auteurs notamment CHEVREUL (16) DUMAS et PELIGOT (22) SMITH (65) HEINTZ (27) KRAFFT (49) ANDRE et M.T. FRANCOIS (2). Les travaux les plus récents sont ceux de WELLENDORF (80) et surtout ceux effectués dans notre laboratoire par CARLIER (13).

4. Polymères hydrophiles

Dans ce domaine il est intéressant surtout de signaler les études faites sur les polyoxyéthylène-glycols. STAUDINGER et LOHMANN (71) ont établi leurs structures d'après des études de viscosité. SAUTER (62) a confirmé leurs résultats par examen des diagrammes de rayons X. BORECKY et GASPARIC (7) (8) puis GAUTHIER et MANGENEY (26) ont utilisé la chromatographie sur papier des esters 3-5 dinitrobenzoïques pour une étude fine des premiers polymères. CELADES et PAQUOT (14) ont employé aux mêmes fins la chromatographie en phase gazeuse.

5. Produits minéraux

La composition des produits minéraux utilisés comme excipients pour pommades est étudiée depuis très longtemps et est décrite dans les traités de chimie minérale.

6. Surfactifs

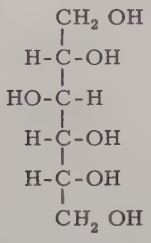
Peu de travaux ont été publiés sur l'analyse des surfactifs commerciaux bien que ce soient souvent des mélanges complexes. Ceux qui concernent les surfactifs analysés dans ce travail seront cités ultérieurement.

III. - ANALYSE DES PRINCIPAUX SURFACTIFS NON IONIQUES ENTRANT DANS LA COMPOSITION DE POMMADES

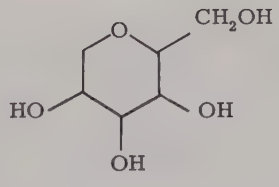
A - ETUDE DES ESTERS DE SORBITANNE

Les esters de sorbitanne sont des esters d'acides gras et d'anhydrides de sorbitol. Les produits commerciaux sont désignés par des noms déposés : SPANS*, ARLACELS* ou CRILLS** et le nom commercial est suivi d'un numéro qui diffère suivant la nature et aussi suivant le nombre de molécules d'acides gras qui estérifient les anhydrides du sorbitol. Les plus utilisés figurent dans le tableau n° 1.

Préparation : Les esters de sorbitanne sont préparés à partir du sorbitol (I) qui lui même est obtenu par réduction du glucose. Le sorbitol traité par les acides minéraux peut donner suivant les conditions opératoires différents anhydrides notamment le 1,5-anhydrosorbitol (II) encore appelé polygalitol ou acéritol (67), le 1,4-anhydrosorbitol (III) et le 1, 4, 3, 6-dianhydrosorbitol (IV) ou isosorbide (29). Les anhydrides peuvent être ensuite estérifiés par un acide gras. En fait dans la pratique, il semble que le sorbitol soit traité directement à haute température par un acide gras et qu'au cours de ce traitement se produisent à la fois la deshydratation du sorbitol et l'estérification (6).



I
Sorbitol

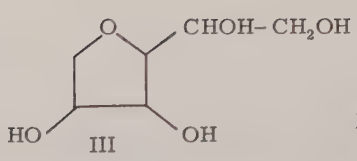


II
1,5-anhydrosorbitol

---

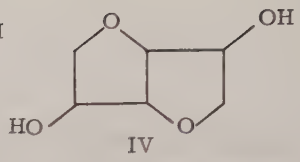
* ATLAS POWDER CO, WILMINGTON U.S.A. - Représenté en FRANCE par SEPPIC, 70 avenue des Champs-Elysées, PARIS.

** CRODA LTD., GOOLE YORKS, G. - B. - Représenté en FRANCE par MARCEL QUARRE ET CIE, 26 place St Georges, PARIS.



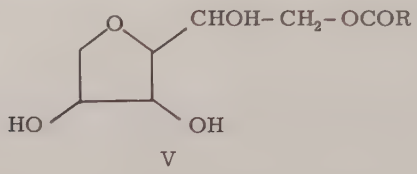
III

1,4-anhydrosorbitol



IV

1,4,3,6-dianhydrosorbitol



V

Monoesters du 1,4-anhydrosorbitol

Tableau 1

Principaux esters de sorbitanne commerciaux

	Nom commercial	Etat physique à 25°	Solubilité dans l'huile de vaseline	Solubilité dans le xylène	Solubilité dans l'eau	HLB
Monolaurate de Sorbitanne	SPAN ou ARLACEL 20 CRILL N° 1	Liquide rouge-brun	s	s	i	8,6
Monopalmitate de Sorbitanne	SPAN ou ARLACEL 40 CRILL N°2	Solide Ivoire (F 48°)	i	s	i	6,7
Monostearate de Sorbitanne	SPAN ou ARLACEL 60 CRILL N°3	Solide jaunâtre (F 53°)	i	s	i	4,7
Tristearate de Sorbitanne	SPAN 65 CRILL N° 3 A	Solide jaunâtre (F 53°)	i	s	i	2,1
Monooleate de Sorbitanne	SPAN ou ARLACEL 80 CRILL N°4	Liquide ambré	s	s	i	4,3
Sesquioleate de Sorbitanne	ARLACEL 83	Liquide jaune clair	s	s	i	3,7
Trioleate de Sorbitanne	SPAN ou ARLACEL 85 CRILL N° 5	Liquide ambré	s	s	i	1,8

Caractères : Les propriétés des principaux esters de sorbitanne sont reproduites dans le tableau n° I (6). Certains sont liquides, d'autres solides. Ils sont plus ou moins hydrophobes. Les uns sont solubles dans l'huile de vaseline et les autres pas, mais tous sont solubles dans le xylène. Ils sont insolubles dans l'eau et leur HLB est compris entre 1,8 et 8,6.

Emplois : Les esters de sorbitanne pour leurs propriétés émulsionnantes sont très utilisés dans différents domaines : dans l'industrie alimentaire, en cosmétologie et en agriculture et aussi pour leurs propriétés lubrifiantes dans l'industrie textile. En Pharmacie ils entrent seuls ou en association avec d'autres émulsionnants dans la composition de diverses émulsions ou suspensions (3) (4) (6) (31) (40) (41).

1 - TRAVAUX ANTERIEURS

L'analyse des esters de sorbitanne à notre connaissance a fait l'objet de peu de publications. JACOBELLI TURI (39) a décrit deux méthodes de caractérisation fondées sur l'identification de la partie sorbitanne. L'une utilise une réaction colorée avec le scatol. L'autre consiste à oxyder le sorbitanne en acide tartrique puis à caractériser ce dernier. GATEWOOD et GRAHAM (25) ont mis au point une méthode permettant de doser les esters de sorbitanne dans les préparations pharmaceutiques. Cette méthode utilise une oxydation periodique des anhydrides de sorbitol suivie d'un dosage colorimétrique de l'aldéhyde formique formé. WETTERAU, OLSANSKI et SMULLIN (81) ont décrit une méthode de dosage de l'ester monostéarique (SPAN 60) dans les produits alimentaires. Le surfactif est extrait de l'échantillon par l'éthanol puis purifié et saponifié. Le dosage est effectué sur la partie sorbitanne soit par chromatographie en phase gazeuse soit par chromatographie sur papier. Dans le premier cas les auteurs mesurent la surface du pic de l'isosorbide et se reportent à une courbe étalon établie avec des quantités connues de cette substance. Dans le second, ils éluent le 1,4-anhydrosorbitol du chromatogramme, l'oxydent par l'acide iodique et dosent l'aldéhyde formique obtenu par colorimétrie.

En fait seuls les auteurs suivants se sont intéressés à l'analyse proprement dite des esters de sorbitanne commerciaux. SUFFIS, SULLIVAN et HENDERSON (75) ont effectué une chromatographie en phase gazeuse des dérivés triméthylsilylés de différents esters de sorbitanne mais n'ont pu identifier les différents pics obtenus. Ils ont toutefois signalé la présence probable dans les produits étudiés d'anhydrides de sorbitol non estérifiés. Enfin KARIYONE (46) a étudié la composition de quatre esters oléiques (SPAN 80, ARLACEL 83, ARLACEL C et SPAN 85). Il a déterminé leurs principaux indices leurs teneurs en eau, en cendres et en acide oléique libre, ainsi que les proportions respectives d'anhydrides de sorbitol libres et combinés. Il a également en utilisant notamment la chromatographie sur poudre de cellulose montré la présence dans les quatre esters de sorbitanne commerciaux d'isosorbide, de 1,4-anhydrosorbitol, de 1,5-anhydrosorbitol et de sorbitol soit libres soit estérifiés.

2 - TRAVAUX PERSONNELS

L'analyse des esters de sorbitanne effectués dans ce travail s'intégrant dans la mise au point d'une méthode générale d'analyse des pommades le

principe qui a été suivi est très proche de celui qui a été employé par CARLIER dans notre laboratoire pour l'analyse des cires (13). Six surfactifs commerciaux ont été analysés : les SPANS 20, 40, 60, 65, 80 et l'ARLACEL 60. La même technique a été suivie pour tous (voir schéma p. 25). Chaque produit a été séparé en deux fractions : une fraction soluble dans le chloroforme contenant les esters de sorbitanne et les acides libres, et une fraction hydrosoluble contenant les anhydrides de sorbitol libres. Les acides libres ont été séparés des esters de sorbitanne par chromatographie sur silice, après transformation en esters méthyliques, puis identifiés par chromatographie en phase gazeuse. Les esters de sorbitanne ont été saponifiés. Les acides obtenus au cours de la saponification ont été analysés de la même façon que les acides libres tandis que les anhydrides de sorbitol l'ont été par chromatographie en phase gazeuse et sur couches minces. Les anhydrides libres enfin ont été étudiés selon les mêmes méthodes que les anhydrides combinés.

a) Examen préliminaire

Trois examens ont été effectués sur les six surfactifs étudiés : une détermination des spectres infra-rouges et de résonance magnétique nucléaire et une chromatographie sur couches minces.

Les spectres infra-rouges* de tous les esters de sorbitanne examinés sont très voisins. Tous comme l'ARLACEL 60 (fig. n° 10 p. 70) présentent essentiellement une large bande ester à 1 740 cm^{-1} une large bande éther entre 1 050 et 1 100 cm^{-1} et une bande OH très importante à 3 400 cm^{-1}. Le spectre du monooléate (SPAN 80) comporte toutefois quelques différences (fig. n° 9 p. 70) : une petite bande à 3 000 cm^{-1} (C=C) et un élargissement de la bande à 720 cm^{-1} (38).

Les spectres de RMN** de tous les surfactifs étudiés sont également très proches. Ils comportent tous une large bande à 1,25 p p m (CH_2-CH_2-CH_2) un triplet asymétrique à 0,90 p p m (CH_3), un triplet à 2,25 p p m (CH_2COO) et deux signaux mal résolus à 4,1 p p m et à 3,8 p p m. Le SPAN 80 lui comporte en plus à 5,3 p p m un multiplet (CH=CH).

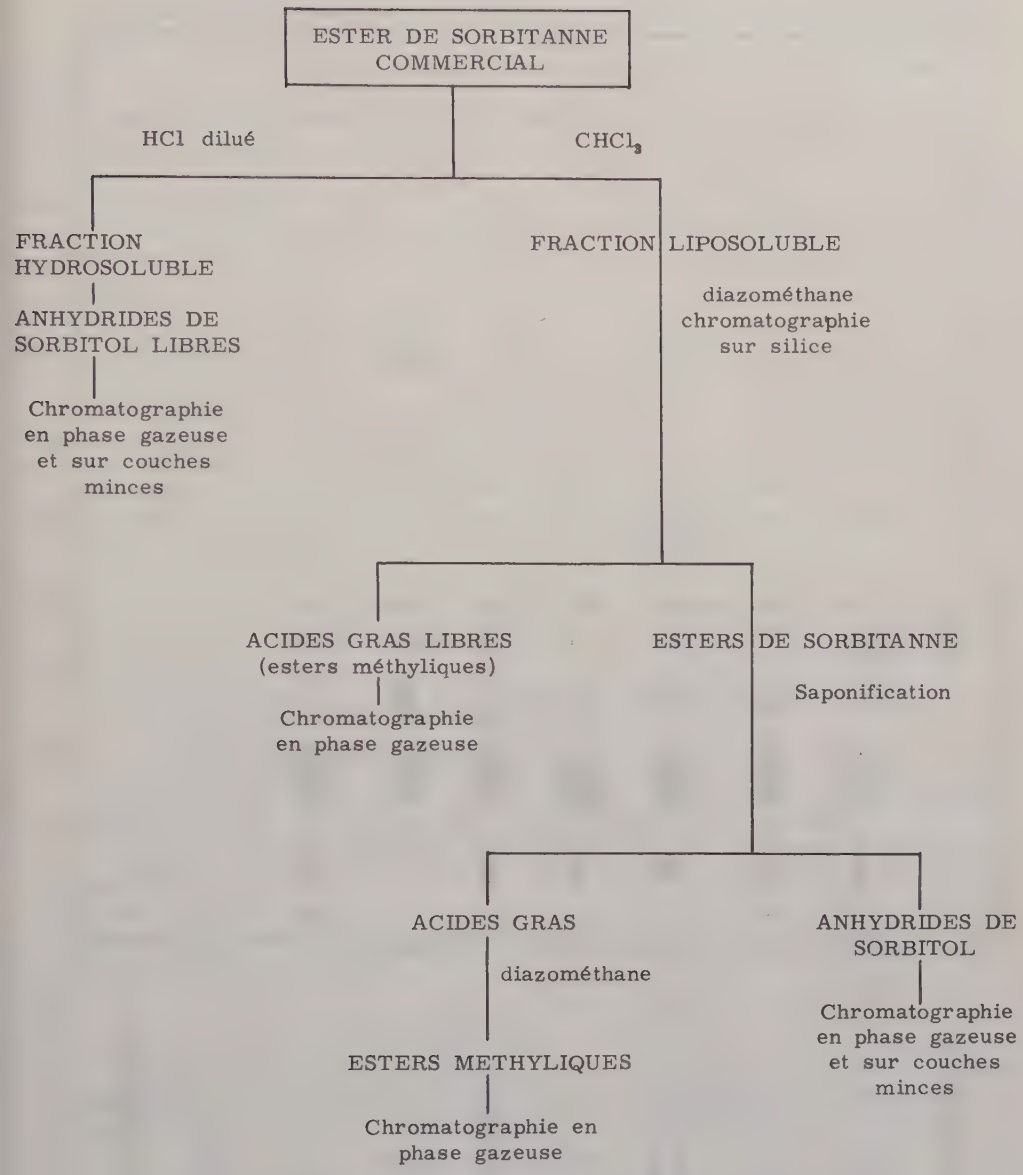
La chromatographie sur couches minces a été effectuée à l'aide de la méthode décrite par CARLIER (12) pour les cires et les huiles en utilisant la silice*** comme adsorbant et un mélange heptane-éther-acide acétique (90 : 10 : 2) comme solvant. La durée du développement est de 35 minutes à la température ordinaire et la distance parcourue par le front du solvant d'environ 14 cm. La révélation est effectuée en pulvérisant sur le chromatogramme une très faible quantité d'une solution saturée de dichromate de potassium dans l'acide sulfurique (54) puis en maintenant les plaques à l'étuve une heure à 180°. Les différents produits apparaissent sous forme de taches noirâtres sur fond blanc. Le chromatogramme obtenu est reproduit dans la figure 1. p. 26.

---

* Les spectres infra-rouges ont été déterminés en général sur le produit fondu avec un appareil UNICAM SP 200 G.

** Les spectres de RMN ont été déterminés avec un appareil VARIAN A 60 sur des solutions dans CD Cl_4 ou CCl_3. Les déplacements chimiques sont exprimés en unités δ à partir de la raie du tétraméthylsilane prise comme zéro de référence.

*** Kieselgel G nach STAHL MERCK A.G. DARMSTADT.



PRINCIPE GENERAL DE L'ANALYSE DES

ESTERS DE SORBITANNE.

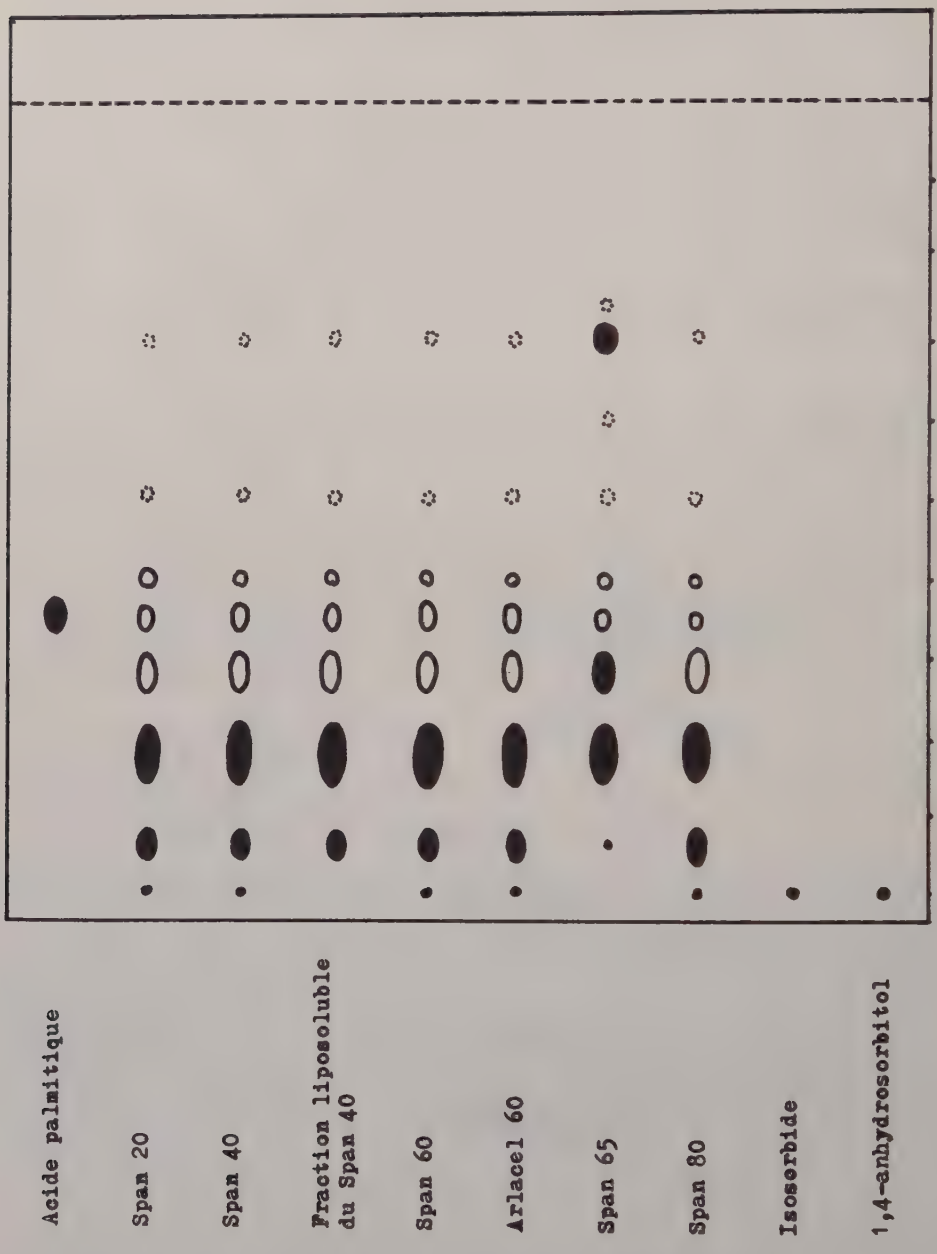


Figure 1 - Chromatographie sur couche mince de silice des esters de sorbitanne étudiés (heptane - éther - acide acétique 90 : 10 : 2).

Les SPANS 20, 40, 60, 80 et l'ARLACEL 60 qui sont surtout formés de monoesters (voir tableau n° 1) donnent six taches principales : Rf = 0,4 ; 0,35 ; 0,28 ; 0,18 ; 0,07 ; et 0. Celles de Rf 0,4 ; 0,28 ; 0,18 ; et 0,07 peuvent être attribuées à différents types d'esters. Celle de Rf 0,35 (même Rf que l'acide palmitique) correspond à des acides libres. Enfin celle qui reste au point de départ est sans doute constituée par des anhydrides de sorbitol libres. Dans les conditions utilisées en effet le 1,4-anhydrosorbitol* et l'isosorbide* ne migrent pas. Le SPAN 65, en revanche, composé essentiellement de triesters donne un chromatogramme sensiblement différent. Il comporte en particulier une tache supplémentaire importante de Rf 0,7. On y trouve également des acides libres mais apparemment pas d'anhydrides de sorbitol libres.

b) Séparation des produits hydrosolubles et liposolubles

La technique utilisée est la suivante : 5 g du surfactif analysé sont dissous dans 500 ml de chloroforme. La solution chloroformique est extraite trois fois par 250 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 %. Les fractions aqueuses sont réunies, lavées au chloroforme puis évaporées à sec. Les fractions chloroformiques sont séchées sur sulfate de sodium sec puis également évaporées. Les proportions des deux phases sont voisines pour tous les surfactifs étudiés : 8 à 10 % de produits hydrosolubles**, 90 à 92 % de produits liposolubles.

Le SPAN 65 toutefois ne renferme pas de produits hydrosolubles. Ceci est en accord avec le résultat de la chromatographie sur couches minces précédemment décrit.

Etude des produits liposolubles

- Examen préliminaire

Le spectre IR de cette fraction diffère peu de celui des SPANS eux-mêmes. La bande OH à 3400 cm^{-1} est toutefois moins importante.

Le spectre de R M N est très proche aussi de celui des SPANS correspondants.

Le chromatogramme sur couches minces de silice est très voisin également. Il comporte des acides libres et n'en diffère que par l'absence d'anhydrides de sorbitol libres.

- Etude des acides libres

L'isolement des acides libres à partir des produits liposolubles a été réalisé de la façon suivante : Ils sont d'abord transformés en esters méthyliques puis sont séparés par chromatographie d'adsorption.

---

* Le 1,4-anhydrosorbitol et l'isosorbide utilisés comme témoins ont été préparés par déshydratation du sorbitol selon des techniques décrites antérieurement. Le 1,4-anhydrosorbitol est obtenu en traitant le sorbitol par l'acide sulfurique à 135 - 145° pendant trente minutes (67). L'isosorbide l'est par action du même acide à 140 - 150° pendant une heure (29). En outre des échantillons de ces deux produits nous ont été fournis par le Docteur LE MAISTRE Directeur du département de Recherches de l'ATLAS CHEMICAL INDUSTRIES et nous tenons à lui exprimer notre gratitude.

** KARIYONE (46) pour le SPAN 80 a trouvé un taux d'anhydrides libres plus faible (3,6 %) mais en utilisant une séparation par chromatographie.

La transformation en esters méthyliques est effectuée par action du diazométhane. Les produits liposolubles sont dissous dans l'éther et traités pendant 12 heures à basse température (+4°) par une solution éthérée fraichement préparée de diazométhane. L'excès de diazométhane est détruit par l'acide acétique. L'éther est évaporé. Le résidu est repris par le chloroforme. La solution chloroformique est lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec.

La séparation des esters méthyliques est réalisée sur une colonne de silice*. 1 g de produits liposolubles traités par le diazométhane est dissous dans 30 ml d'heptane et chromatographié sur 30 g de silice. L'élution est réalisée par fractions de 30 ml et à l'aide des solvants suivants : heptane, heptane-benzène (5 à 30 % de benzène), heptane-éther éthylique (2 à 50 % d'éther), éther pur et alcool à 96 c**. La séparation est suivie à l'aide de la méthode de chromatographie sur couches minces décrite précédemment (p. 24). Les esters méthyliques venant des acides libres sont élués les premiers par des mélanges d'heptane et d'éther renfermant 8 à 16 % d'éther. Les fractions suivantes sont constituées par différents types d'esters de sorbitanne (mono et polyesters). Au total par cette technique il a été trouvé pour tous les surfactifs examinés un pourcentage d'acides libres assez voisin et compris entre 3 et 7 %. KARIYONE (46) pour le SPAN 80 indique un taux égal à 3,6 %.

L'analyse des esters méthyliques provenant des acides libres a été effectuée par chromatographie en phase gazeuse*** sur une colonne de silicone SE 30 à 10 % sur chromosorb W 60/80 mesh (diamètre 5 mm, longueur 1,5 m) et soit en isotherme (180°) soit à température programmée. La détermination des pourcentages de chacun des acides a été faite par la méthode de triangulation en assimilant les pics à un triangle défini par sa hauteur et sa largeur à mi-hauteur (78). Les résultats sont reproduits dans le tableau n° 2. Il est à noter que dans les conditions utilisées, il n'a pas été possible de différencier l'acide oléique de l'acide linoléique.

Tableau 2

Acides libres des surfactifs étudiés. Les chiffres indiqués correspondent au pourcentage (exprimé en esters méthyliques) de chacun des acides ;

Acides	Span 20	Span 40	Span 60	Arlacel 60	Span 65	Span 80
Caprique	3					
Laurique	47					
Myristique	25	2	1	1	1	2
Palmitique	19	95	57	64	62	15
Stéarique		3	42	35	37	Traces
Oléique	6					83

---

* KIESELGEL 0,2 - 0,5 mm. Référence 7733. Etablissement MERCK A.G. DARMSTADT.

** Les solvants sont ceux que nous pensons utiliser dans une méthode générale d'analyse des pommades et qui ont été employés par CARLIER (13) pour l'analyse des cires.

*** Toutes les chromatographies en phase gazeuse ont été effectuées sur un appareil PROFIT CG2.

- Etude des esters de sorbitanne

Les différents types d'esters de sorbitanne séparés des acides libres ont été étudiés ensemble. Ils ont été saponifiés puis les acides gras et les anhydrides de sorbitol provenant de la saponification ont été analysés séparément.

. Saponification : 1 g de fraction chloroformique privée des acides libres est dissous dans 100 ml de benzène et 50 ml d'alcool à 96°. Après addition de 0,5 g de potasse en pastilles, l'ensemble est maintenu à reflux pendant 2 heures. Le liquide est alors dilué par 100 ml d'eau chaude puis acidifié par l'acide chlorhydrique. La phase hydro-alcoolique et la phase benzénique sont séparées dans une ampoule à décantation. La première est lavée avec du chloroforme, la seconde avec de l'eau. Les phases hydro-alcooliques réunies sont évaporées à sec, sous pression réduite et elles fournissent un résidu contenant les anhydrides de sorbitol. La phase benzénique à laquelle est jointe le chloroforme est séchée puis également évaporée. Le résidu est formé par les acides gras des esters de sorbitanne.

. Etude des acides gras provenant de la saponification : Les acides sont transformés en esters méthyliques comme précédemment par action du diazométhane puis analysés par chromatographie en phase gazeuse de la même façon que les acides libres. Les résultats sont reproduits dans le tableau n° 3.

Tableau 3

Acides combinés des surfactifs étudiés. Les chiffres indiqués correspondent au pourcentage (exprimé en esters méthyliques) de chacun des acides.

	Span 20	Span 40	Span 60	Arlacel 60	Span 65	Span 80
Caprique	1					
Laurique	42					
Myristique	28	3	2	1	1	2
Palmitique	20	96	58	61	63	10
Stéarique		1	40	38	36	Traces
Oléique	9					88

Ce tableau indique nettement que chaque surfactif commercial étudié est en fait un mélange d'esters de plusieurs acides gras. L'ester monolaurique (SPAN 20) contient une forte proportion d'acide laurique mais aussi une quantité importante d'acides myristique et palmitique. Les esters stéarique (SPAN 60, 65 et ARLACEL 60) sont en fait des esters à la fois de l'acide stéarique et de l'acide palmitique. Les monoesters palmitique (SPAN 40) et oléique (SPAN 80) renferment en revanche surtout l'acide attendu.

. Etude des anhydrides de sorbitol provenant de la saponification : Les anhydrides de sorbitol ont été analysés de deux façons : par chromatographie en phase gazeuse et par chromatographie sur couches minces.

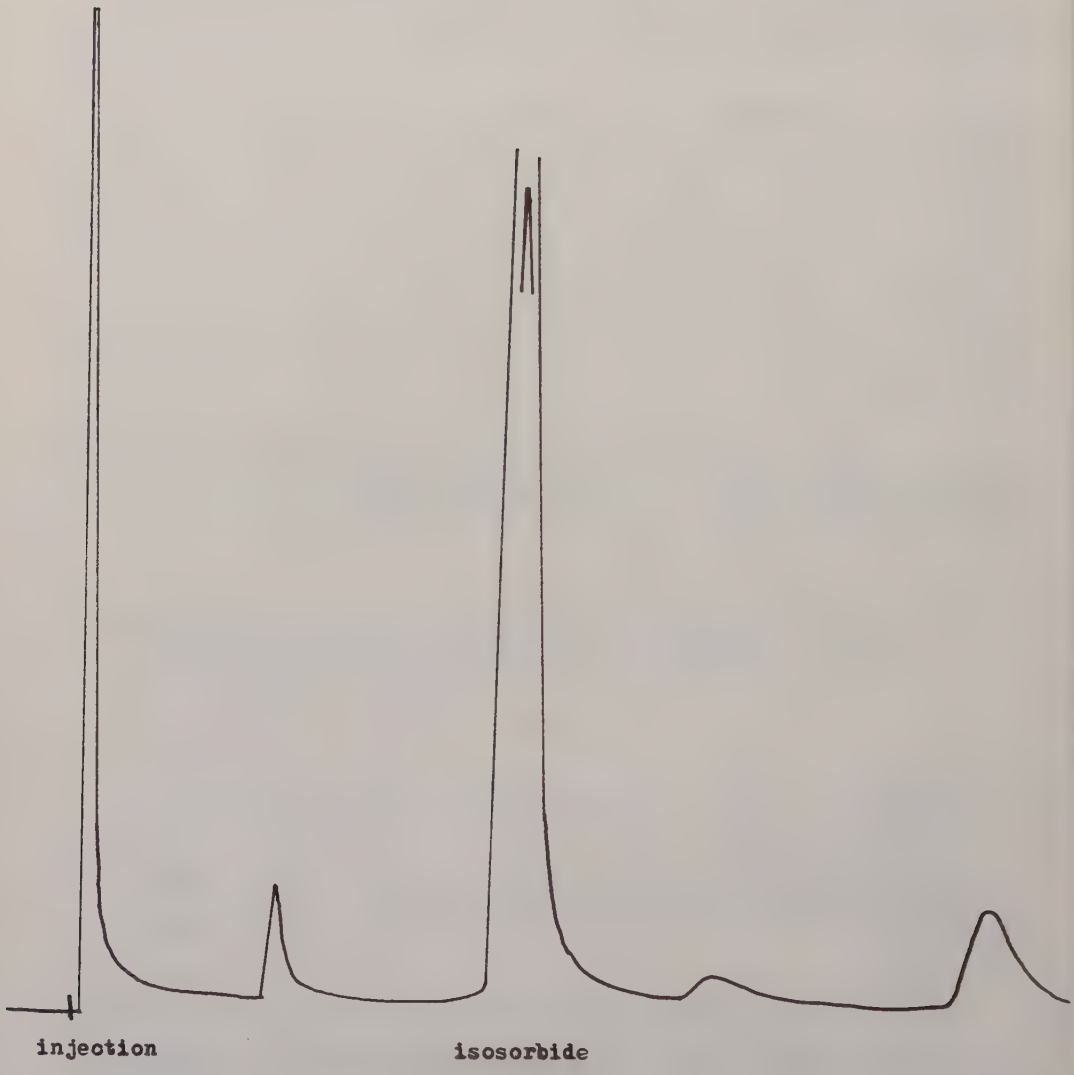


Figure 2 - Chromatographie en phase gazeuse des anhydrides de sorbitol libres et combinés sur colonne de XE 60 à 20 % sur chromosorb W 60/80 mesh (longueur 1,5 m, diamètre 2,5 mm). Température colonne-170°. Gaz vecteur = azote.

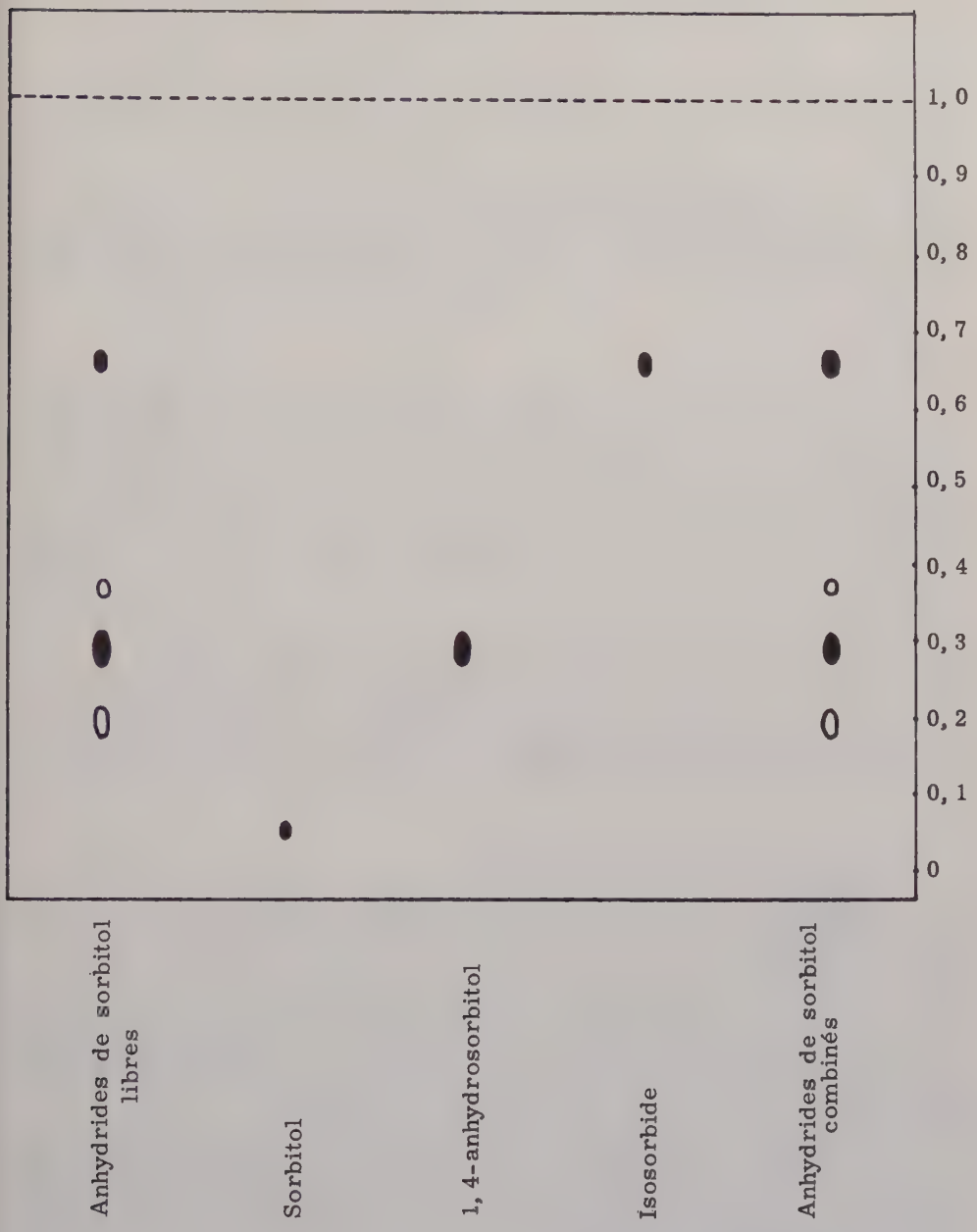


Figure 3 - Chromatographie sur couche mince d'alumine et de silice (50 : 50) des anhydrides de sorbitol libres et combinés (acétone - ammoniaque 90 : 10).

La chromatographie en phase gazeuse a été effectuée en isotherme et à température programmée sur deux colonnes : l'une de carbowax 20 M à 10 % sur chromosorb W 60/80 mesh (longueur 0,30 m, diamètre 5 mm), l'autre de XE 60 à 20 % sur chromosorb W 60/80 mesh (longueur 1,5 m, diamètre 2,5 mm). Les chromatogrammes obtenus pour les différents surfactifs étudiés et sur les deux colonnes sont très voisins. Ils présentent tous (figure 2) un pic majeur et trois autres pics de très faible importance par rapport à celui-ci. Le pic principal correspond à l'isosorbide. Les autres n'ont pu être identifiés. Il a malheureusement été montré que le 1,4-anhydrosorbitol n'était pas élué dans les conditions utilisées et de ce fait les renseignements fournis par la chromatographie en phase gazeuse sont assez limités. Il est à noter que ce résultat est en accord avec celui de WETTERAU (81). Ce dernier en effet sur colonne de carbowax 20 M paraît n'éluer que l'isosorbide.

La chromatographie sur couches minces a été réalisée en utilisant comme adsorbant un mélange d'alumine* et de silice (50 : 50) et comme solvant l'acétone-ammoniaque (90 : 10). La durée du développement est de 30 minutes à la température ordinaire et la distance parcourue par le front du solvant d'environ 12 cm. La révélation est effectuée à chaud à l'aide d'une solution de dichromate de potassium dans l'acide sulfurique. Le chromatogramme est reproduit page 31 (fig. 3). Les anhydrides combinés fournissent quatre taches (Rf 0,66 ; 0,37 ; 0,28 et 0,19). Ces quatre taches sont les mêmes et ont la même importance relative pour tous les surfactifs étudiés. La première (Rf 0,66) et la troisième (Rf 0,28) qui sont les plus importantes correspondent respectivement à l'isosorbide et au 1,4-anhydrosorbitol. Les deux autres n'ont pu être identifiées. Il est intéressant de noter qu'elles ne correspondent pas au sorbitol dont le Rf est inférieur et voisin de 0,06. Il ne semble donc pas y avoir de sorbitol non déshydraté en quantité importante dans les différents surfactifs étudiés.

Etude des produits hydrosolubles

Le spectre I R de cette fraction est analogue pour tous les surfactifs analysés. Contrairement à celui des SPANS il ne comporte pas de bande ester. Il est pratiquement identique en revanche à celui des anhydrides de sorbitol obtenus au cours de la saponification des esters de sorbitanne et caractérisé surtout par la présence d'une forte bande OH à 3400 cm^{-1}. Ce résultat indique que la fraction aqueuse est constituée par des anhydrides de sorbitol non estérifiés et il est en accord avec ceux de SUFFIS (75) et surtout de KARIYONE (46) qui ont également signalé la présence d'anhydrides de sorbitol libres dans les esters de sorbitanne commerciaux.

L'analyse plus approfondie de cette fraction a été effectuée de la même façon que celle des anhydrides provenant de la saponification des esters de sorbitanne. La chromatographie sur couches minces notamment (p. 31 fig. 3) montre que dans les surfactifs étudiés les anhydrides libres sont les mêmes que les anhydrides combinés.

---

* Aluminiumoxyd G nach STAHL E. MERCK (A. G.) DARMSTADT ;

3 - CONCLUSION

Six surfactifs commerciaux appartenant au groupe des esters d'anhydrides du sorbitol ont été analysés :

- Les SPANS 20 (monoester laurique), 40 (monoester palmitique), 60 (monoester stéarique), 65 (triester stéarique), et 80 (monoester oléique),
- L'ARLACEL 60 (monoester stéarique).

Tous sont des mélanges contenant à côté d'une forte proportion d'esters d'acides gras et d'anhydrides de sorbitol, des acides libres (3 à 7 %) et des anhydrides de sorbitol libres (8 à 10 %) excepté le SPAN 65 qui ne renferme pas d'anhydrides de sorbitol libres.

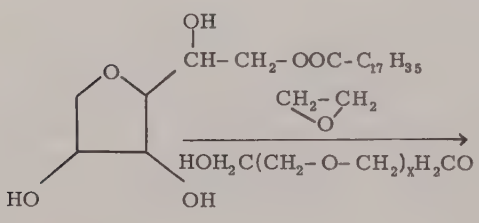
Les acides gras libres et combinés de chaque produit ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse. Il s'agit à chaque fois de mélanges dans lesquels l'acide gras principal est accompagné d'acides gras de poids moléculaires voisins. La proportion de chacun d'eux a pu être établie avec une assez bonne approximation. Dans le cas particulier des esters stéariques, ceux-ci sont accompagnés en proportion plus importante d'esters palmitiques.

La meilleure méthode pour l'indentification des anhydrides du sorbitol est la chromatographie sur couches minces qui a montré qu'il s'agissait essentiellement pour tous les surfactifs étudiés d'un mélange de 1,4-anhydrosorbitol et de 1, 4, 3, 6-dianhydrosorbitol.

B - ETUDE DES ESTERS DE SORBITANNE POLYHYDROXYETHYLES

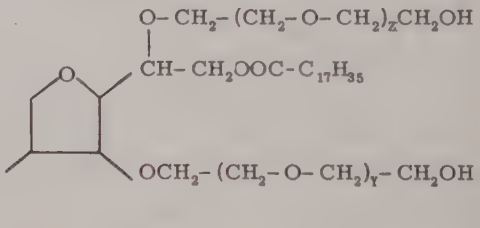
Les esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés encore appelés esters de sorbitanne polyoxyéthylénés sont des esters de sorbitanne sur lesquels ont été condensés un certain nombre de molécules d'oxyde d'éthylène. Ils sont commercialisés sous les noms de TWEENS* ou de CRILLS** et le nom commercial est suivi d'un numéro qui diffère suivant la nature et le nombre de molécules d'acides gras estérifiant les anhydrides du sorbitol et aussi suivant le nombre de molécules d'oxyde d'éthylène condensées. Les plus utilisés sont inscrits dans le tableau n° 4. A la pharmacopée française figure le polysorbate qui correspond au monooléate de sorbitanne polyhydroxyéthylé (20) c'est-à-dire à un monooléate de sorbitanne, sur lequel est condensé environ 20 molécules d'oxyde d'éthylène.

Préparation : Les esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés sont obtenus par action de l'oxyde d'éthylène sur les esters de sorbitanne vraisemblablement à chaud sous pression et en présence de catalyseurs (6). L'oxyde d'éthylène se condense sur les OH libres des esters de sorbitanne (formule VII). Il est possible toutefois qu'il se produise un réarrangement au cours de la préparation (6) conduisant à la formule VIII.



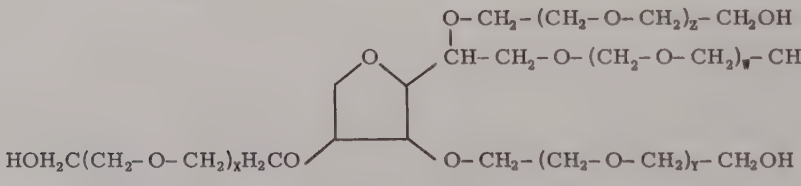
VI

Monostéarate de
1,4-anhydrosorbitol



VII

Monostéarate de
1,4-anhydrosorbitol
polyhydroxyéthylé



VIII

---

* ATLAS POWDER CO, WILMINGTON U.S.A. - Représenté en FRANCE par SEPPIC, 70 avenue des Champs-Elysées, PARIS.

** CRODA LTD., GOOLE YORKS, G. - B. Représenté en France par MARCEL QUARRE ET CIE, 26 place St Georges, PARIS.

Caractères : Les propriétés des principaux esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés sont reproduites dans le tableau n° 4 (6). La plupart sont liquides mais deux (TWEENS 61 et 65) sont solides. Ils sont pratiquement tous insolubles dans l'huile de vaseline mais contrairement aux esters de sorbitanne, ils sont suivant la nature de la partie acide gras et suivant le nombre de molécules d'oxyde d'éthylène condensées plus ou moins hydrophiles. Tous sont solubles ou dispersibles dans l'eau et leur HLB est compris entre 9,6 et 16,7.

Tableau 4

Principaux esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés commerciaux
(s = soluble ; i = insoluble ; d = dispersible)

	Nom Commercial	Etat physique A 25° C	Solubilité dans l'huile de vaseline	Solubilité dans l'eau	H L B ±1
Monolaurate de sorbitanne polyhydroxyéthylé	Tween 20 ou Crill n° 6	Liquide jaune	i	s	16,7
Monopalmitate de sorbitanne polyhydroxyéthylé	Tween 40 ou Crill n° 7	Liquide jaune pale	i	s	15,6
Monostearate de sorbitanne polyhydroxyéthylé	Tween 60 ou Crill n° 8	Liquide jaune pale	i	s	14,9
Monostearate de sorbitanne polyhydroxyéthylé	Tween 61 ou Crill n° 9	Solide jaune (F 38°)	i	d	9,6
Tristearate de sorbitanne polyhydroxyéthylé	Tween 65 ou Crill n° 9 A	Solide jaune pale (F 33°)	i	s	10,5
Monooleate de sorbitanne polyhydroxyéthylé	Tween 80 ou Crill n° 10	Liquide jaune pale	i	s	15,0
Monooleate de sorbitanne polyhydroxyéthylé	Tween 81 ou Crill n° 11	Liquide jaune pale	i	s	10,0
Trioleate de sorbitanne polyhydroxyéthylé	Tween 85 ou Crill n° 12	Liquide jaune	i	d	11,0

Pour le polysorbate inscrit à la Pharmacopée, le Codex donne les indications suivantes :

Caractères : Le polysorbate est un liquide huileux de couleur jaune ou ambrée d'odeur caractéristique faible, de saveur chaude et légèrement amère. d^{20} = 1,07 à 1,11. Viscosité à 25° = 320 à 650 centistokes. Indice de saponification = 45 à 60. Indice d'acide = 2,2 au maximum. Indice d'iode = 19 à 24. Indice d'hydroxyle = 65 à 80. Il est selon le Codex soluble dans l'alcool, l'acétate d'éthyle, le chloroforme, le méthanol, le toluène et les huiles végétales ; soluble aussi dans l'eau et les solutions aqueuses mais seulement dans celles contenant au maximum 5 % d'acide sulfurique, d'hydroxyde de sodium ou de chlorure d'aluminium.

Réactions de caractérisation

- A 5 ml d'une solution aqueuse à 5 % de polysorbate ajoutez 5 ml de solution IN d'hydroxyde de sodium. Faites bouillir quelques minutes,

puis après refroidissement acidifiez à l'aide d'acide chlorhydrique dilué. La solution devient fortement opalescente.

- A la solution aqueuse à 5 % de polysorbate, ajoutez goutte à goutte de l'eau de brome. L'eau de brome est décolorée.

- Mélangez 6 volumes de polysorbate et 4 volumes d'eau. Il se produit une masse gélatineuse à une température comprise entre 15° et 25°. Cette masse passe graduellement à l'état pâteux, puis liquide, par élévation de température.

- Dans un tube à essais fermé par un bouchon traversé par un tube à dégagement de 5 mm de diamètre intérieur, coudé à angle droit, versez 2 ml de polysorbate et deux ou trois gouttes d'acide sulfurique officinal. Chauffez en agitant. Recueillez les vapeurs obtenues dans un tube renfermant 1 ml de solution aqueuse de chlorure mercurique. Il se produit très rapidement un précipité blanc.

Essais

- Détermination du pH : La solution aqueuse à 5 % (p/v) doit avoir un pH compris entre 5 et 8.

- Indices divers : Les indices de saponification, d'acide, d'iode et d'hydroxyle doivent correspondre aux chiffres indiqués dans les caractères .

- Perte à la dessiccation : Déterminée jusqu'à poids constant sur une prise d'essai exactement pesée voisine de 1 g, la perte de poids à 100° - 105° du polysorbate ne devra pas être supérieure à 3 %.

- Cendres sulfuriques : Déterminé sur une prise d'essai exactement pesée voisine de 1 g, le taux des cendres sulfuriques du polysorbate ne devra pas être supérieur à 0,15 %.

Emplois : Les esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés comme les esters de sorbitanne sont très utilisés dans différents domaines ; dans l'industrie alimentaire, en cosmétologie, en agriculture et dans l'industrie textile. En pharmacie principalement pour leurs propriétés émulsionnantes ou solubilisantes, ils entrent seuls ou en association avec d'autres surfactifs dans de très nombreuses préparations (1) (3) (4) (6) (9) (19) (31) (41) (42) (43) (44) (45) (48) (50) (64) (66) (76) (83).

1 - TRAVAUX ANTERIEURS

L'analyse des esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés comme celle des esters de sorbitanne a fait l'objet de peu de publications. NEWBURGER (58) a décrit, pour les caractériser en solution aqueuse, une méthode utilisant leur précipitation en milieu acide par l'acide silicotungstique ou l'acide phosphomolybdique. COTTE (18) a appliqué la chromatographie sur papier à l'étude des TWEENS 20, 60, 80 et 81. Les trois premiers avec le mélange de PARTRIDGE comme solvant et comme révélateur une solution d'iodobismuthite de potassium, donnent chacun trois taches situées aux mêmes niveaux et que l'auteur attribue à des dérivés de condensation polyoxyéthylénés différents. Le TWEEN 81 en revanche n'en donne qu'une seule.

2 - TRAVAUX PERSONNELS

Cinq surfactifs commerciaux ont été analysés : Les TWEENS 20, 40, 60, 65 et 80*. Le principe suivi, toujours par souci de standardisation, est analogue à celui utilisé pour les esters de sorbitanne. Chaque surfactif est séparé en deux fractions, une fraction soluble dans le chloroforme et une fraction soluble dans l'eau chlorhydrique. La première fraction contient des traces d'acides gras libres qui n'ont pas été étudiés séparément et des esters d'acides gras et d'anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés. Après saponification les acides obtenus sont méthylés et analysés par chromatographie en phase gazeuse tandis que les anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés le sont par chromatographie sur couches minces. La seconde fraction contient des anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés non estérifiés et elle est étudiée directement par chromatographie sur couches minces.

a) Examen préliminaire

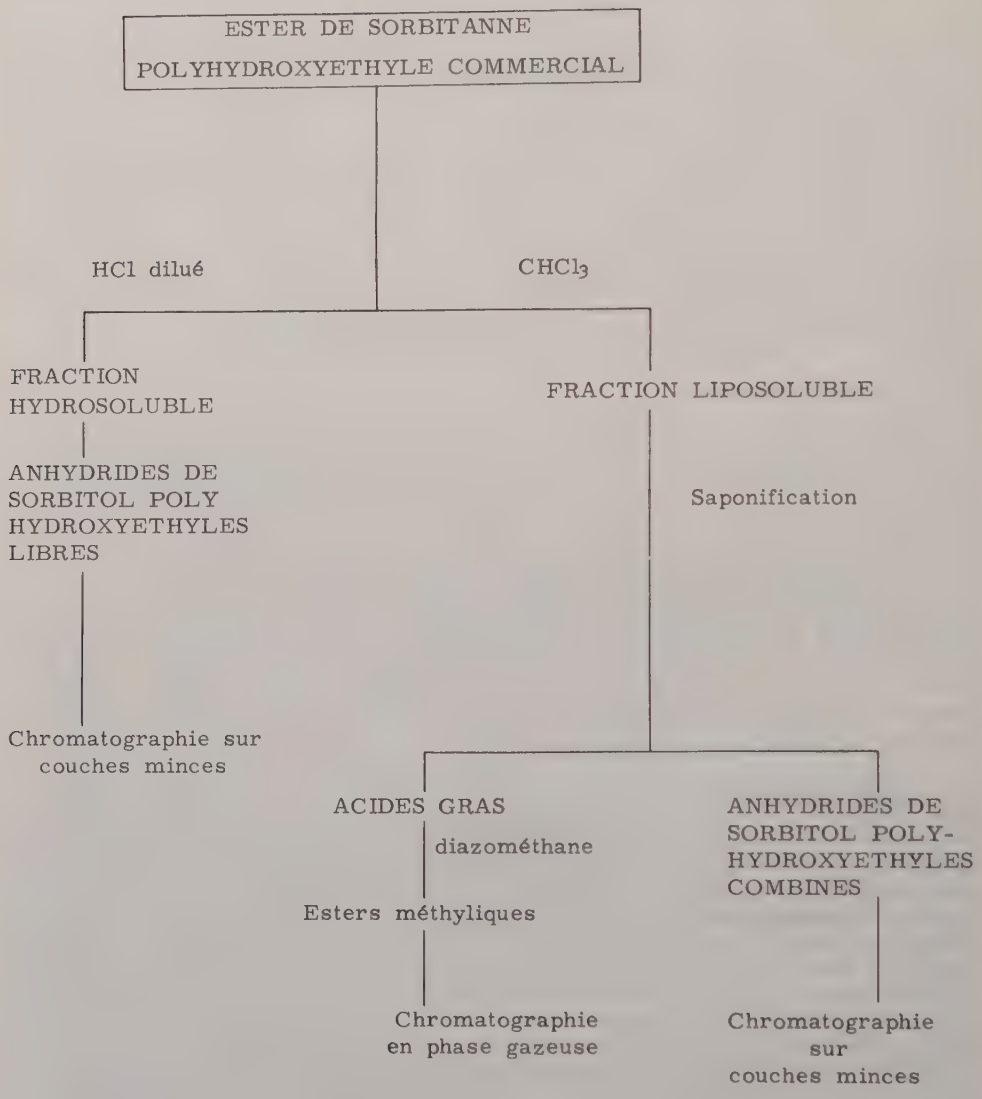
Les spectres infra-rouges des cinq surfactifs sont pratiquement identiques. Ils comportent tous principalement comme le TWEEN 60 (fig. 11 p. 71) une bande ester à 1 740 cm^{-1}, une large bande éther à 1 125 cm^{-1} et une bande OH très importante à 3 450 cm^{-1}. Il est impossible avec la spectroscopie infrarouge de différencier les cinq surfactifs.

Les spectres de RMN sont également très proches pour tous les produits. Ils présentent comme le TWEEN 65 (fig. 17 p. 74) un triplet asymétrique à 0,85 p p m (CH_3) une large bande à 1,25 p p m (CH_2 CH_2 CH_2), un triplet à 4,1 p p m (CH_2-O-C), un triplet à 2,25 p p m ($CH_2\overline{COO}$) et une large bande à 3,56 p p m (CH_2-O-CH_2). En outre le spectre du TWEEN 80 comporte en plus un multiplet à 5,3 p p m (CH = CH) et un doublet apparent à 2 p p m (CH_2 en α de la double liaison).

La chromatographie sur couches minces avec la silice comme adsorbant et un mélange d'heptane-éther-acide acétique (90 : 10 : 2) comme solvant employée pour les esters de sorbitanne (voir p. 24) apporte ici peu de renseignements. Les esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés trop polaires ne migrent pas dans ces conditions. Il est seulement possible de noter la présence de traces d'acides libres. La chromatographie sur couches minces utilisant la silice comme adsorbant, un mélange acétone-ammoniaque (85 : 15) comme solvant et le réactif de DRAGENDORFF comme révélateur déjà appliquée aux polyoxyéthylène-glycols par BREITBURD (10) dans notre laboratoire permet en revanche d'obtenir une séparation (fig. 4 p. 40). Tous les surfactifs étudiés fournissent trois taches. Les résultats décrits plus loin montrent que la première (Rf 0,95) correspond à des esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés et les deux autres (Rf 0,80 et 0,65) à des anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés non estérifiés.

---

* Pour le TWEEN 80 étudié, il a été procédé en plus aux essais prescrits par le Codex. La plupart des résultats trouvés : pH = 5, cendres = 0,06 %, indice d'acide = 2, indice d'iode = 21, indice de saponification = 47, indice d'hydroxyle = 71, sont conformes aux exigences de ce dernier mais on ne peut pas dire que le produit est entièrement soluble dans l'éther car avec les proportions du Codex on obtient une préparation trouble. Quant à la perte à la dessiccation elle n'a pu être déterminée avec précision car il n'a pas été possible d'aboutir à un poids constant à l'étuve à 100 - 105°.



PRINCIPE GENERAL DE L'ANALYSE DES ESTERS DE SORBITANNE POLYHYDROXY-ETHYLES.

b) Séparation des produits hydrosolubles et liposolubles

La technique utilisée est sensiblement la même que pour les esters de de sorbitanne. Toutefois la concentration en acide chlorhydrique de la phase aqueuse est augmentée de façon à rendre insolubles les TWEENS eux mêmes dans cette phase : 5 g de produit sont dissous dans 50 ml de chloroforme et extraits trois fois par 250 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 20 %. Les fractions aqueuses sont réunies, lavées avec trois fois 50 ml de chloroforme puis évaporées à sec. Les fractions chloroformiques sont également réunies, séchées sur sulfate de sodium et évaporées.

• Etude des produits liposolubles

Examen préliminaire

Les spectres IR et de RMN sont voisins de ceux des TWEENS correspondants. La bande OH est toutefois moins importante dans les spectres IR.

La chromatographie sur couches minces ne donne cette fois qu'une seule tache (Rf 0,95). Ce résultat montre que cette dernière correspond à des esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés (fig. 4 p.40).

Etude des esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés

Les esters ont été saponifiés puis les acides gras et les anhydrides de sorbitol provenant de la saponification ont été analysés séparément.

Saponification : La technique utilisée est la même que celle employée précédemment pour les esters de sorbitanne (p. 29).

Etude des acides gras provenant de la saponification : Les acides gras sont méthylés par le diazométhane puis étudiés par chromatographie en phase gazeuse dans les conditions décrites pour les acides gras des esters de sorbitanne (p. 28). Les résultats sont reproduits dans le tableau n° 5. Ce tableau indique que là aussi chaque surfactif est en fait un mélange d'esters de plusieurs acides gras. Comme il pouvait être attendu, les acides gras de chacun d'entre eux sont analogues tant par leur nature que leur proportion à ceux des esters de sorbitanne correspondants (voir tableau n° 3 p. 29).

Tableau 5

Acides combinés des surfactifs étudiés. Les chiffres indiqués correspondent au pourcentage (exprimé en esters méthyliques) de chacun des acides.

Acides	TWEEN 20	TWEEN 40	TWEEN 60	TWEEN 65	TWEEN 80
Caprique	3				
Laurique	53				
Myristique	25	2	1	3	3
Palmitique	13	95	58	50	7
Stéarique		3	41	47	TRACES
Oléique	6				90

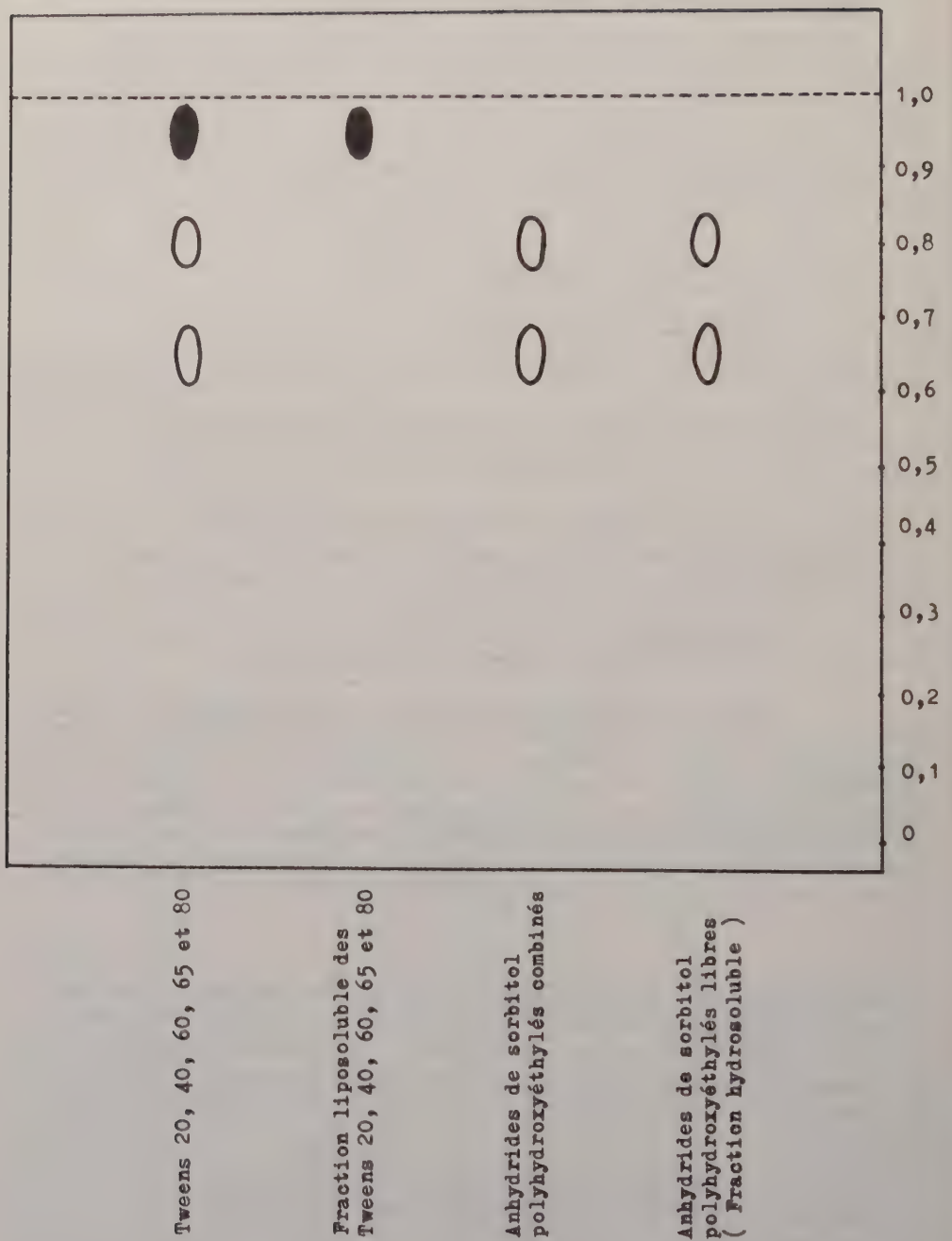


Figure 4 - Chromatographie sur couche mince de silice (acétone-ammoniaque 85 : 15).

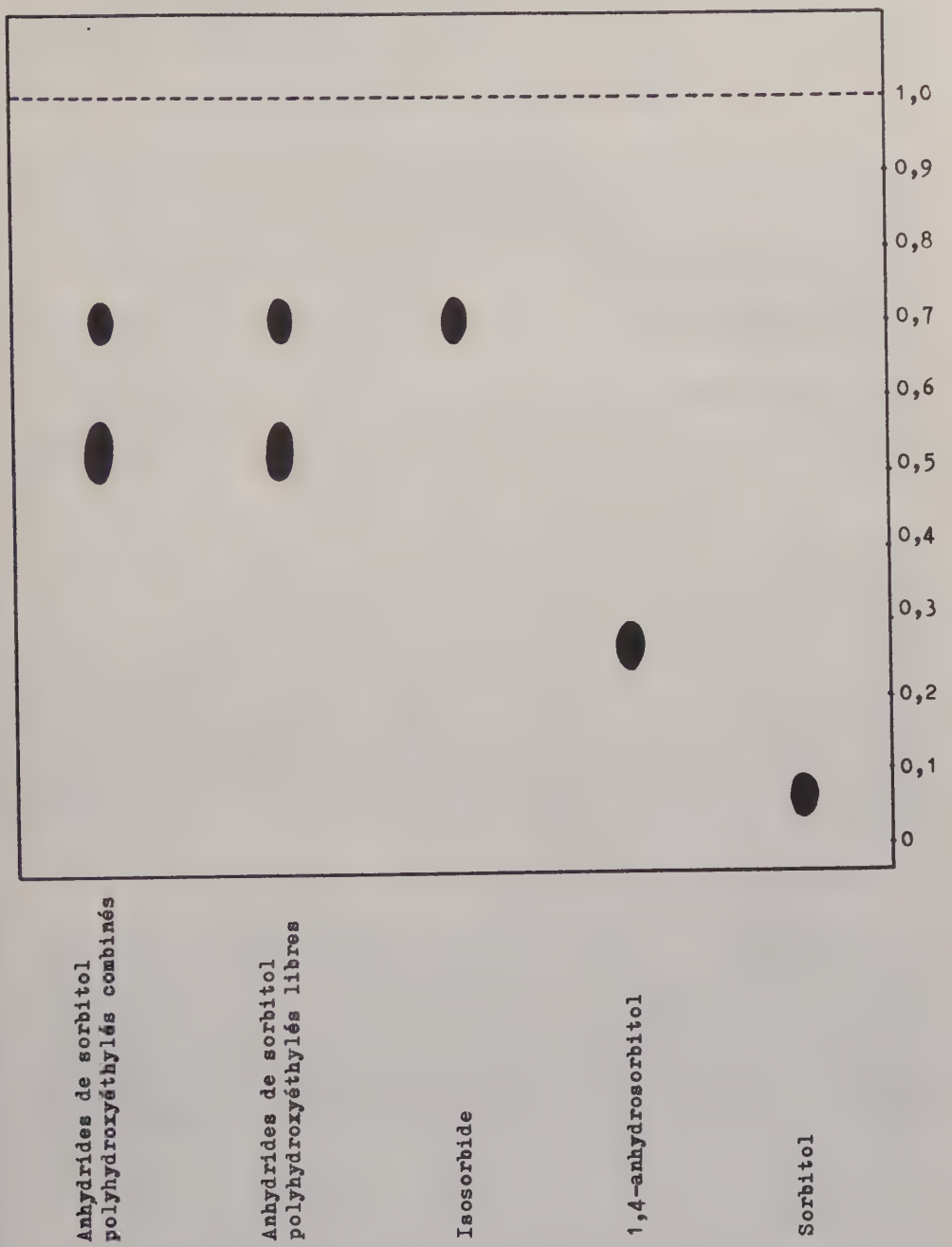


Figure 5 - Chromatographie sur couche mince d'alumine et de silice (50 : 50) des anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés libres et combinés des différents TWEENS étudiés (actéone-ammoniaque 90 : 10).

Etude des anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés provenant de la saponification : Les anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés ont été étudiés à l'aide de la spectroscopie infra-rouge, de la résonance magnétique nucléaire et de la chromatographie sur couches minces. Ils n'ont pu être en revanche en raison de leur trop faible volatilité étudiés par chromatographie en phase gazeuse.

Les spectres IR sont pratiquement identiques pour tous les produits obtenus quel que soit le TWEEN initial. Ils comportent tous principalement une bande OH très intense à 3450 cm^{-1} et une bande éther intense à 1125 cm^{-1}.

Les spectres de RMN sont également pratiquement identiques. Ils ne présentent pratiquement qu'une bande à 3,56 p p m (CH_2-O-CH_2).

La chromatographie sur couches minces a été effectuée selon deux méthodes.

La première méthode avec la silice comme adsorbant et l'acétone-ammoniaque (85 : 15) comme solvant (fig. 4 p. 40) fournit deux taches (Rf 0,8 et 0,65) déjà trouvées dans les TWEENS eux mêmes avec la même technique. Ce résultat montre bien que ces dernières correspondent dans les TWEENS à des anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés libres.

La seconde méthode avec un mélange d'alumine et de silice (50 : 50) comme adsorbant et l'acétone-ammoniaque (90 : 10) comme solvant (fig. 5 p. 41) déjà appliquée aux anhydrides de sorbitol non polyhydroxyéthylés (p. 32) donne également deux taches : Rf 0,70 et 0,53. Elle montre en outre que cette fraction ne contient ni sorbitol ni 1,4-anhydrosorbitol non polyhydroxyéthylés dont les Rf sont très différents. La première tache a en revanche sensiblement même Rf que l'isosorbide mais la chromatographie en phase gazeuse a permis de montrer que cette fraction ne contenait pas non plus d'isosorbide non polyhydroxyéthylé. Aucun produit en effet n'est élué lorsqu'on chromatographie cette fraction dans les conditions utilisées pour l'analyse des anhydrides de sorbitol (p. 32). Au total les résultats précédents indiquent que les anhydrides de sorbitol combinés sont voisins pour tous les TWEENS étudiés et qu'ils sont tous polyhydroxyéthylés

- Etude des produits hydrosolubles

Cette fraction a été étudiée en faisant appel aux mêmes méthodes que pour les anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés combinés. La spectroscopie infra-rouge, la résonance magnétique nucléaire et la chromatographie sur couches minces (fig. 4 et 5) ont montré que cette fraction avait même composition que les anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés combinés. Cette fraction est donc constituée par des anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés présents à l'état libre dans les TWEENS. Sa proportion varie suivant les TWEENS. Les chiffres trouvés avec la méthode utilisée sont compris entre 12 et 30 %.

3 - CONCLUSION

Cinq surfactifs commerciaux appartenant au groupe des esters d'anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés ont été analysés :

- Les TWEENS 20 (monoester laurique), 40 (monoester palmitique), 60 (monoester stéarique), 65 (triester stéarique) et 80 (monoester oléique).

Tous sont des mélanges contenant à coté d'une forte proportion d'esters d'acides gras et d'anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés des traces d'acides gras libres et une certaine quantité d'anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés libres (12 à 30 % suivant les surfactifs étudiés).

Les acides gras combinés de chaque produit ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse. Il s'agit à chaque fois, comme dans le cas des SPANS, de mélanges dans lesquels l'acide gras principal est accompagné d'acides gras de poids moléculaires voisins. La proportion de chacun d'eux a été déterminée avec une assez bonne approximation. Dans le cas particulier des esters stéariques, ceux ci sont accompagnés en proportion plus importante d'esters palmitiques.

La meilleure méthode pour l'étude des anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés est la chromatographie sur couches minces qui a montré que ceux ci étaient très voisins pour tous les TWEENS étudiés.

C - ETUDE D'ESTERS DE POLYOLS

Six surfactifs commerciaux ont été analysés : un stéarate de glycérol, un stéarate d'éthylène glycol, un stéarate de diéthylène glycol, un laurate de diéthylène glycol, un stéarate de propylène glycol et un stéarate de polyoxyéthylène glycol 300*. Il a été procédé également à l'étude d'un glycéride oléique polyoxyéthylèné**. Tous sont inscrits au Codex 1965 sauf le laurate de diéthylène glycol. Le même principe d'analyse et dans l'ensemble le même mode opératoire ont été suivis pour l'étude des différents produits :

Principe général de l'analyse : (voir schéma p. 45). Le produit est séparé en deux fractions : une fraction hydrosoluble contenant les polyols libres et une fraction soluble dans le chloroforme correspondant aux acides gras libres et aux esters de polyols. Les différents polyols libres ont été identifiés par leurs caractéristiques spectrales, la chromatographie sur couches minces et la chromatographie en phase gazeuse. La fraction chloroformique a été étudiée de la façon suivante : Les acides libres ont été séparés des esters de polyols par chromatographie d'adsorption après transformation en esters méthyliques puis analysés par chromatographie en phase gazeuse. Les mono, di et éventuellement triesters ont été également séparés les uns des autres par chromatographie d'adsorption, pour en connaitre les pourcentages respectifs puis ils ont été réunis et saponifiés. Après saponification, les acides gras ont été analysés comme les acides libres et les polyols comme les polyols libres.

Techniques générales

- Séparation des phases hydrosoluble et liposoluble : La méthode employée est exactement la même que celle décrite pour les esters de sorbitanne (p. 27).

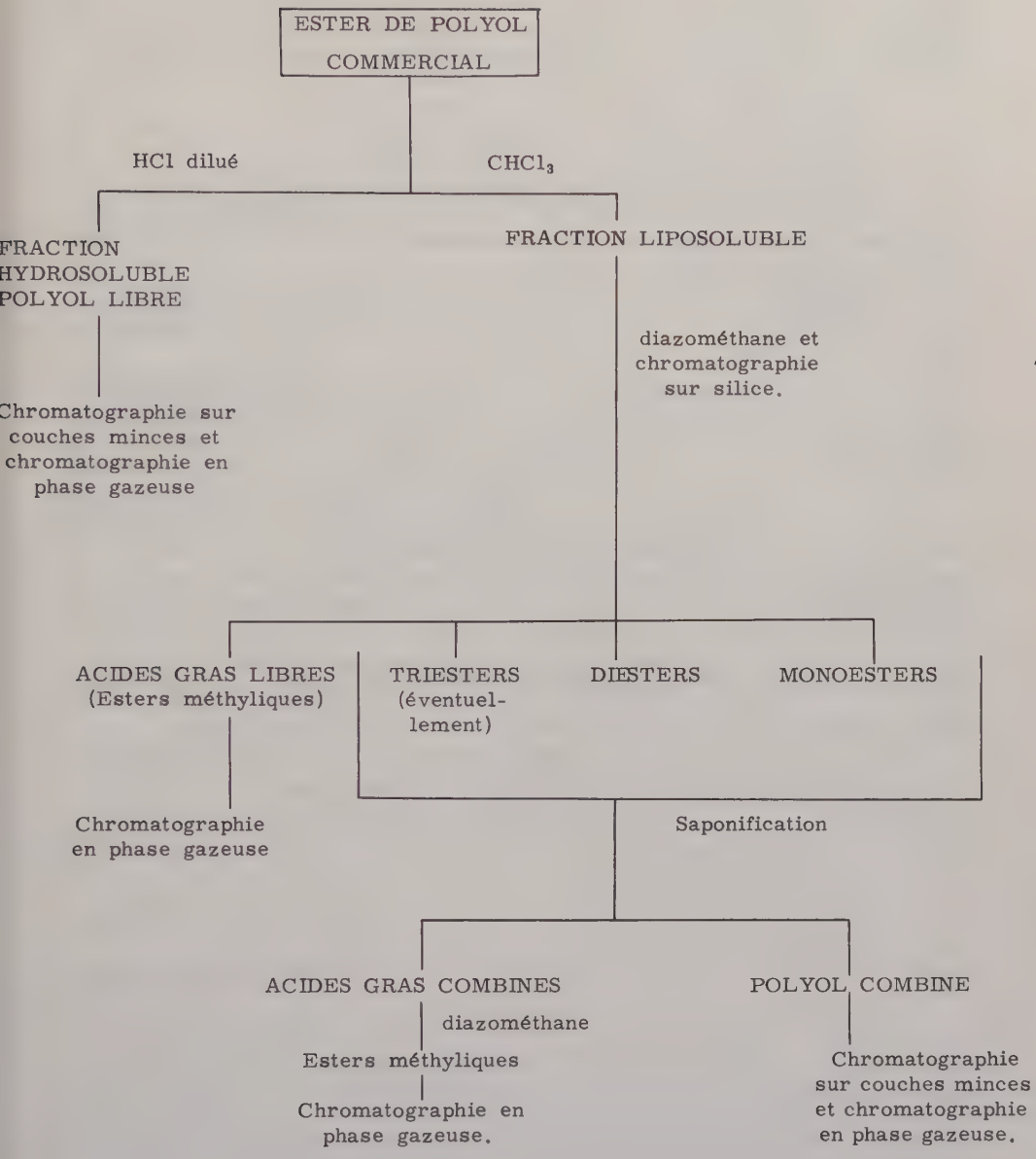
- Séparation des acides libres, des mono et des polyesters : Deux techniques légèrement différentes ont été utilisées :

- Pour le laurate et le stéarate de diéthylène glycol, la méthode employée est analogue à celle décrite pour la séparation des acides libres dans les esters de sorbitanne (p. 27). Les acides libres sont immédiatement transformés en esters méthyliques par traitement de la fraction chloroformique au moyen du diazométhane. La séparation est ensuite effectuée sur colonne de silice. 1 g de fraction chloroformique préalablement traitée par le diazométhane est dissous dans 30 ml d'heptane et chromatographié sur 30 g de silice. L'élution est faite par fractions successives de 30 ml avec de l'heptane pur, des mélanges de benzène et d'heptane (5 à 30 % de benzène), d'éther et d'heptane (2 à 50 % d'éther) et de l'éther pur. La séparation est suivie à l'aide de la chromatographie sur couche mince de silice.

---

* Les analyses pour ces six surfactifs ont été faites sur des échantillons fournis par les Etablissements LASERSON et SABETAY 92 - LA GARENNE - COLOMBES.

** Le glycéride oléique polyoxyéthyléné examiné est le LABRAFIL M. 1944 C fourni par les Laboratoires GATTEFOSSE, 15 rue Constant. LYON.



PRINCIPE GENERAL DE L'ANALYSE DES ESTERS DE POLYOLS.

- Les autres surfactifs contiennent tous des esters de polyols dont la polarité est voisine de celle des esters méthyliques d'acides gras et il est impossible de séparer les esters méthyliques des acides libres au moyen d'une seule chromatographie. Deux chromatographies ont donc été nécessaires (voir stéarate de glycérol p. 48).

- Saponification des esters de polyols : La technique suivie est la même que celle utilisée pour les esters de sorbitanne (p. 29).

- Analyse des acides gras libres ou combinés : L'analyse des acides gras a été effectuée après transformation en esters méthyliques et par chromatographie en phase gazeuse dans les mêmes conditions que pour les acides gras des esters de sorbitanne (p. 28).

- Analyse des polyols libres ou combinés : La plupart des polyols (glycérol, éthylène glycol et propylène glycol) ont été identifiés par chromatographie sur couches minces et en phase gazeuse.

- La chromatographie sur couches minces a été effectuée en employant la silice comme adsorbant et comme solvant le mélange chloroforme-acétone-ammoniaque 5 N (10 : 80 : 10). La durée du développement est de 30 minutes à la température ordinaire et la distance parcourue par le front du solvant d'environ 13 cm. Les plaques sont séchées à l'étuve pendant 1 heure à 100°. La révélation est réalisée par pulvérisation sur la plaque d'une solution aqueuse et acétonique d'acide periodique à 2 %, puis chauffage de 5 minutes à l'étuve à 100° et enfin pulvérisation d'une solution chlorhydrique de benzidine dans de l'alcool et de l'acétone. Les produits apparaissent sous forme de taches blanches sur fond bleu foncé (70).

- La chromatographie en phase gazeuse est réalisée en isotherme (160°) sur colonne de CARBOWAX 20 M à 10 % sur chromosorb W 60/80 mesh (longueur 1,5 m ; diamètre 5 mm).

STEARATE DE GLYCEROL

Le stéarate de glycérol officinal selon le Codex 1965 est un mélange de mono, di et triglycérides d'acides palmitique et stéarique.

Caractères : Les caractères donnés par le Codex sont les suivants : masse dure, cireuse, onctueuse au toucher, blanche, inodore et insipide. Point de fusion : 53°-57°. Indice d'acide inférieur à 6. Indice de saponification : 150 à 170. Indice d'iode inférieur à 3. Il est soluble dans l'éther, le benzène et l'alcool à 95° à 60° mais insoluble dans l'eau.

Réactions de caractérisation : Le Codex prescrit une identification du glycérol. Après saponification ce dernier est caractérisé par chromatographie sur papier en utilisant comme solvant le mélange acétate d'éthyle-alcool éthylique-eau (12 : 2 : 1) et comme révélateur une solution de nitrate d'argent.

Essais : Le Codex demande d'effectuer :

- Une vérification de la solubilité dans l'éther.
- Une détermination des indices d'acide, d'iode et de saponification.
- Une recherche d'acides minéraux.
- Une détermination de la teneur en cendres sulfuriques qui ne doit pas être supérieure à 0,1 %.
- Un dosage du glycérol libre par periodimétrie et après extraction par l'eau. Le produit doit contenir au maximum 6 % de glycérol libre.
- Un dosage des monoesters également par periodimétrie sur le produit privé de glycérol libre. Le produit officinal doit contenir au minimum 35 % de monoesters. Les calculs sont exprimés pour un acide de PM = 270.

TRAVAUX PERSONNELS

a) Examen préliminaire

Essais du Codex

La plupart des résultats fournis par l'échantillon étudié : indice d'acide = 5,5 ; indice d'iode = 1 ; indice de saponification = 151 ; recherche d'acides minéraux négative ; glycérol libre = 3,5 % ; monoesters 39,5 % sont conformes aux exigences de la pharmacopée. Seul le taux de cendres (0,17 %) est légèrement supérieur à la limite fixée (0,1 %). En outre il n'a pas été possible de dissoudre entièrement le produit dans l'éther. Avec les proportions du Codex la solution obtenue est trouble.

Le spectre I R de l'échantillon examiné est reproduit page 72 figure 12. Il présente principalement les bandes caractéristiques des esters aliphatiques de haut poids moléculaire à 1 740 cm^{-1} et 1 180 cm^{-1} et une bande OH à 3 400 cm^{-1}.

Le spectre de R M N présente 6 signaux principaux : un triplet asymétrique à 0,90 p p m (CH_3) une large bande à 1,25 p p m ($CH_2-CH_2-CH_2$) un triplet à 2,30 p p m (CH_2COO) un signal à 4,13 p p m (CH_2-O-C et CHOH) un signal à 3,65 p p m (CH_2OH) et un quintuplet à 5,1 p p m (CH-O-C). Ces données sont tout à fait en accord avec la présence d'un mélange de tri, di et monoglycérides.

La chromatographie sur couche mince de silice avec comme solvant l'heptane-éther-acide acétique (90 : 10 : 2) (fig. 6) confirme le résultat précédent. Elle fournit 5 taches (Rf 0,46 ; 0,22 ; 0,11 ; 0,08 et 0). La première correspond à des triglycérides, la seconde à des acides libres, les deux suivantes respectivement à des 1,3-diglycérides et des 1,2-diglycérides et la dernière à des monoglycérides et au glycérol libre. Il est à noter qu'il est possible d'obtenir une meilleure séparation en utilisant comme solvant un mélange heptane-éther (50 : 50) (fig. 7). Dans ces conditions en effet il apparaît 6 taches correspondant respectivement aux triglycérides (Rf 0,8), 1,3 -diglycérides (Rf 0,44), 1,2-diglycérides (Rf 0,35), 2-monoglycérides (Rf 0,06), 1-monoglycérides (Rf 0,04) et au glycérol (Rf 0). Les acides libres en revanche avec ce système sont difficiles à identifier car les acides dans ces conditions donnent une tache diffuse et très allongée.

b) Etude des fractions hydrosoluble et liposoluble

- Etude de la fraction hydrosoluble

La chromatographie sur couche mince de silice (fig. 8) avec le mélange chloroforme-acétone-ammoniaque 5 N (10 : 80 : 10) et la chromatographie en phase gazeuse ainsi que les spectres I R et de R M N ont montré qu'il s'agit de glycérol libre. Le taux trouvé est égal à 8 % et donc supérieur à celui trouvé par la méthode du Codex. Ce résultat peut s'expliquer par le passage d'une petite quantité d'esters dans la phase aqueuse. Le spectre I R de cette fraction comporte en effet une très faible bande à 1 740 cm^{-1}.

- Etude de la fraction liposoluble

- Séparation des triglycérides, diglycérides, monoglycérides et acides libres :

Deux chromatographies sur silice ont été effectuées car une seule ne permet pas de séparer convenablement les triglycérides des acides libres après leur méthylation.

Une première chromatographie est effectuée directement pour isoler les triglycérides qui sont élués les premiers par des mélanges d'heptane et d'éther à 8 et 16 % d'éther et sont donc ainsi séparés des autres constituants.

L'ensemble des diglycérides, monoglycérides et des acides libres est traité par le diazométhane puis soumis à une nouvelle chromatographie sur silice. Cette seconde chromatographie permet de séparer successivement les esters méthyliques des acides libres qui sont élués par des mélanges d'heptane contenant 8 % d'éther, les diglycérides qui le sont par des mélanges d'heptane à 25 % d'éther et dans les premières fractions d'heptane à 50 % d'éther et enfin les monoglycérides qui passent ensuite. Au total il a été trouvé pour le stéarate de glycérol, 2 % d'acides libres, 9 % de triglycérides, 41 % de diglycérides et 40 % de monoglycérides. Il est à noter que les taux d'acides libres et de monoesters ainsi obtenus sont conformes aux normes du Codex et voisins de ceux trouvés par les méthodes décrites par ce dernier.

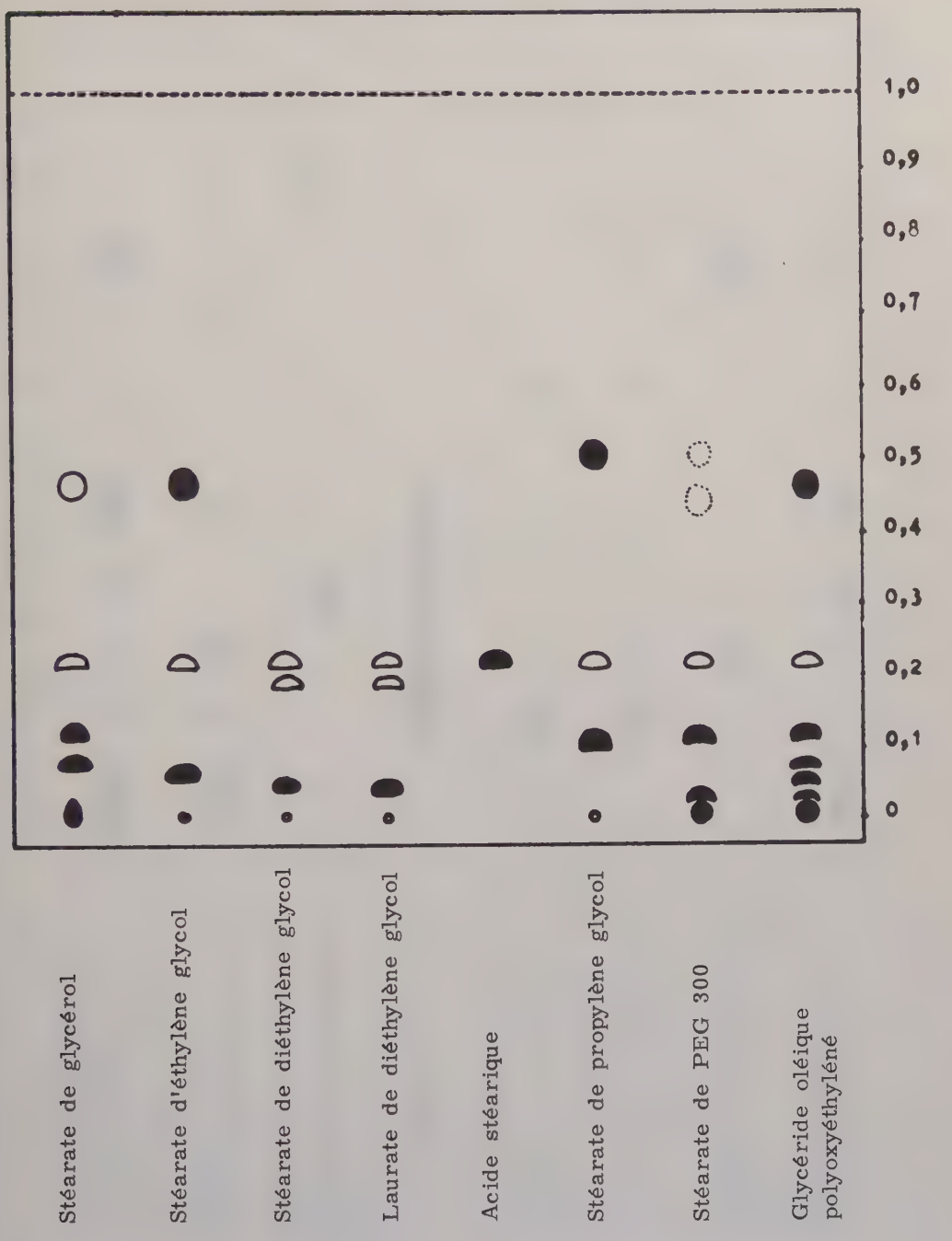


Figure 6 - Chromatographie sur couche mince de silice des esters de polyols et du glycéride oléique polyoxyéthyléné étudiés (heptane-éther-acide acétique 90 : 10 : 2).

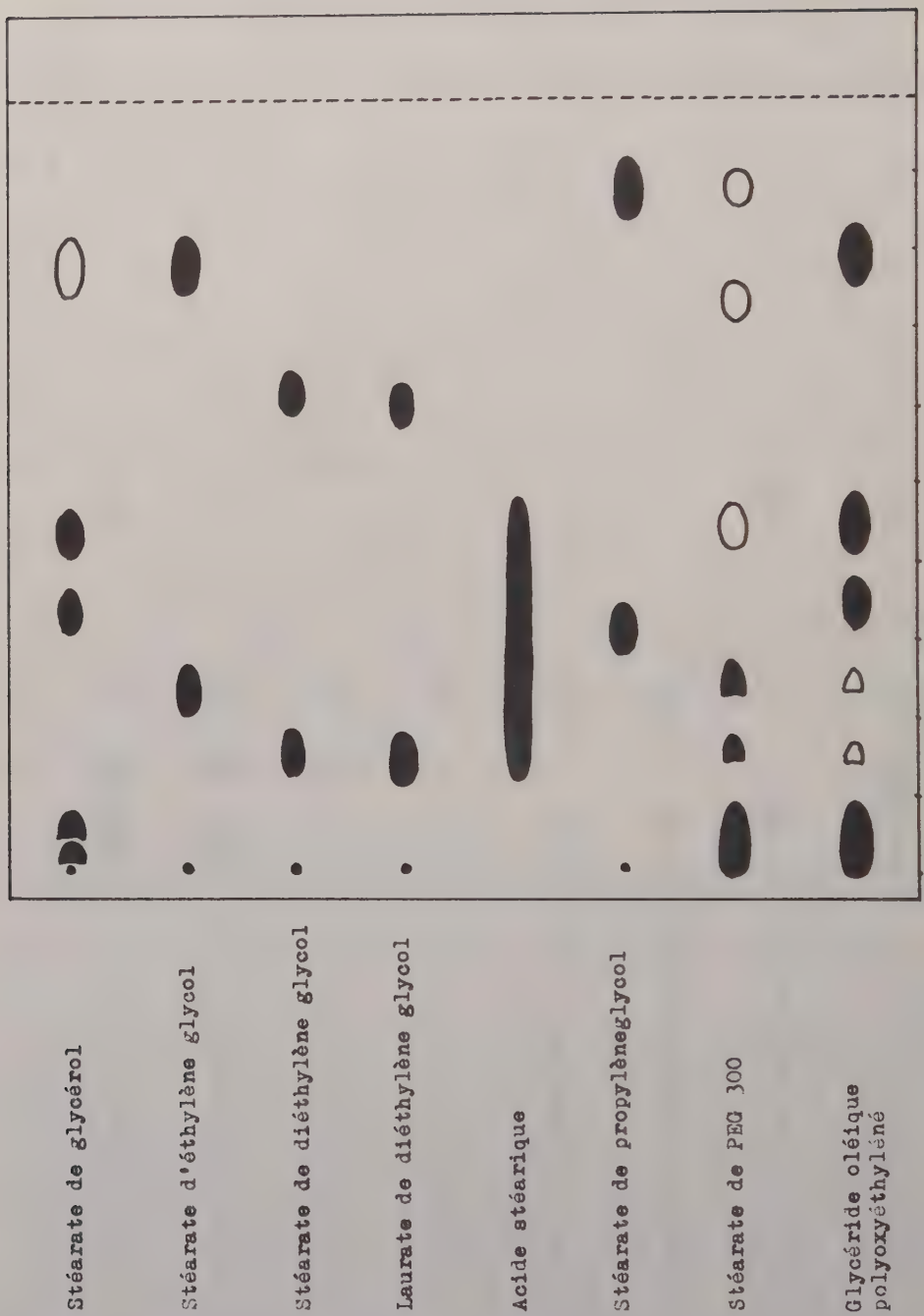


Figure 7 - Chromatographie sur couche mince de silice des esters de polyols et du glycéride oléique polyoxyéthyléné étudiés (heptane-éther 50 : 50).

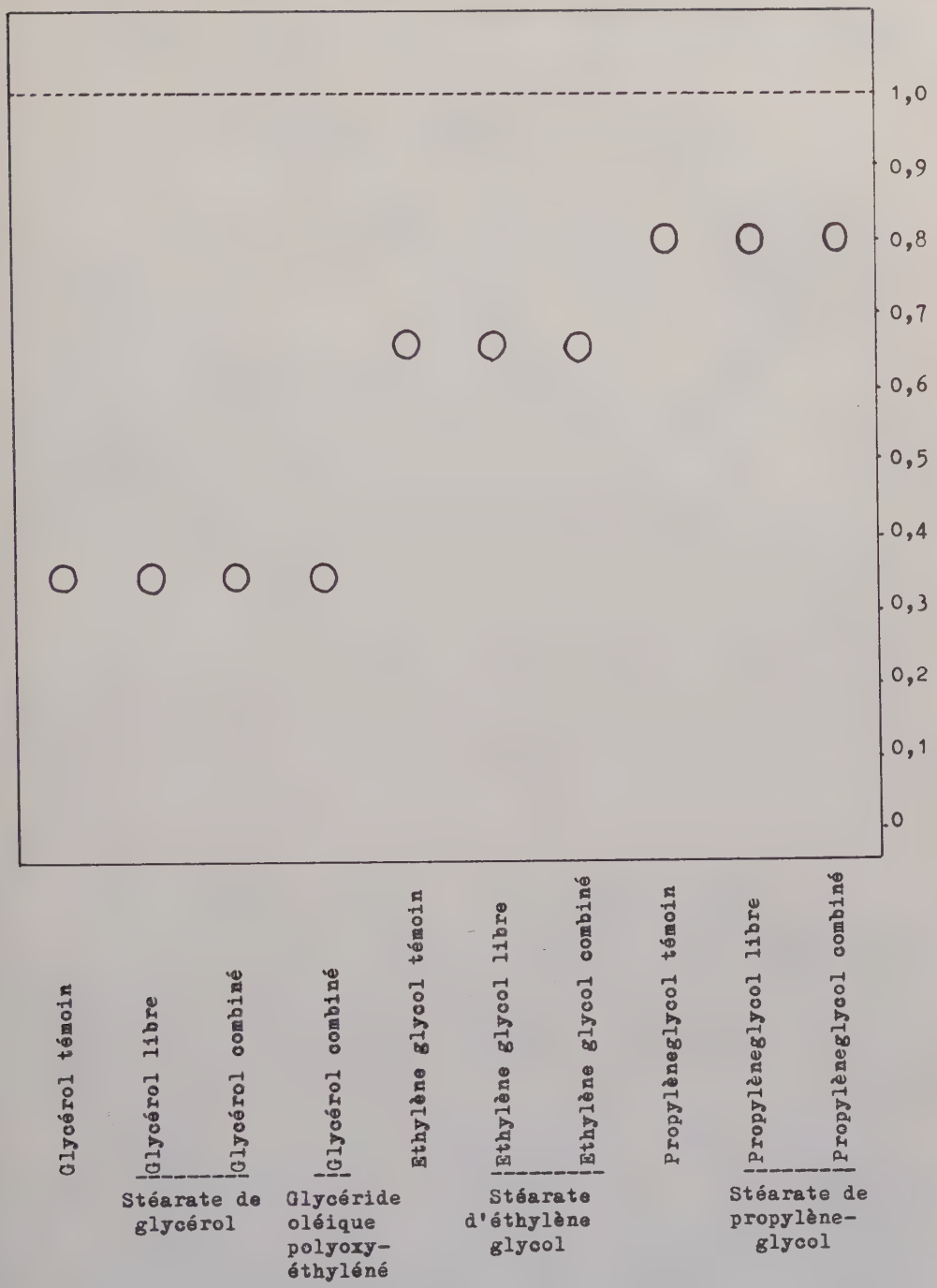


Figure 8 - Chromatographie sur couche mince de silice des polyols libres et combinés (chloroforme-acétone-ammoniaque 5N 10 : 80 : 10).

- Analyse des acides libres : Les esters méthyliques séparés précédemment ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse. Le résultat obtenu est reproduit dans le tableau n° 6. Les acides libres sont principalement de l'acide palmitique (56 %) et de l'acide stéarique (43 %).

- Analyse des acides combinés et du glycérol combiné : Les mono, di et triglycérides ont été réunis puis saponifiés.

Les acides gras après méthylation ont été étudiés par chromatographie en phase gazeuse. Le résultat est reproduit dans le tableau n° 7. Il est très voisin de celui trouvé pour les acides libres.

Le glycérol a été identifié selon les méthodes employées pour le glycérol libre.

Tableau 6

Acides libres des surfactifs étudiés. Les chiffres indiqués correspondent au pourcentage (exprimé en esters méthyliques) de chacun des acides.

Acides	Stéarate de glycérol	Stéarate d'éthylène glycol	Stéarate de diéthylène glycol	Laurate de diéthylène glycol	Stéarate de propylène glycol	Stéarate de PEG 300
Caprique				2		
Laurique				98		
Myristique	1	2	3		1	3
Palmitique	53	48	53		53	56
Stéarique	46	50	44		46	41

Tableau 7

Acides combinés des surfactifs étudiés. Les chiffres indiqués correspondent au pourcentage (exprimé en esters méthyliques) de chacun des acides.

Acides	Stéarate de glycérol	Stéarate d'éthylène glycol	Stéarate de diéthylène glycol	Laurate de diéthylène glycol	Stéarate de propylène glycol	Stéarate de PEG 300	Glycéride oléique polyoxy-éthylène
Caprique				2			
Laurique				98			
Myristique	1	1	5		2	4	
Palmitique	56	56	52		55	56	8
Stéarique	43	43	43		43	40	3
Oléique et Linoléique							89

STEARATE D'ETHYLENE GLYCOL

Le stéarate d'éthylène glycol selon le Codex 1965 est un mélange de mono et de diesters d'éthanediol des acides palmitique et stéarique.

Caractères : Les caractères donnés par le Codex sont les suivants : masse cireuse, de couleur blanche, inodore et insipide. Point de fusion : 54° à 57°. Indice d'acide inférieur à 6. Indice de saponification : 170 à 180. Indice d'iode inférieur à 3. Il est soluble dans l'alcool bouillant, l'éther et le benzène, peu soluble dans l'eau et les huiles végétales.

Réaction de caractérisation : Le Codex décrit une identification de l'éthylène glycol. Celle-ci est effectuée selon la même technique que pour le glycérol du stéarate de glycérol.

Essais : Les essais sont analogues à ceux exigés pour le stéarate de glycérol.

- Le taux de cendres ne doit pas être supérieur à 0,1 %.
- Le taux d'éthylène glycol libre est déterminé par periodimétrie. Il doit être au maximum égal à 5 %.

Les monoesters sont dosés par acétylation pyridinée après élimination de l'éthylène glycol libre. Le produit officinal doit contenir au minimum 50 % de monoesters.

TRAVAUX PERSONNELS

a) Examen préliminaire

Essais du Codex

Certains des résultats fournis par l'échantillon examiné : indice d'acide = 3,2 ; indice d'iode = 2,5 ; indice de saponification = 177 : recherche d'acides minéraux négative ; cendres sulfuriques = 0,09 % sont conformes aux normes de la pharmacopée. Il a été trouvé en revanche avec les méthodes du Codex un taux d'éthylène glycol libre (9 %) supérieur au maximum fixé (5 %) et un taux de monoesters (46 %) inférieur au minimum exigé (50 %). En outre, il n'a pas été possible d'obtenir une solution limpide dans l'éther en utilisant les proportions fixées par le Codex.

Le spectre I R de l'échantillon examiné est reproduit page 72 figure 13. Il présente principalement les bandes caractéristiques des esters aliphatiques de haut poids moléculaire à 1740 cm^{-1} et 1180 cm^{-1} et une bande OH à 3400 cm^{-1}.

Le spectre de R M N présente 5 signaux : un triplet asymétrique à 0,90 p p m (CH_3), une large bande à 1,25 p p m ($CH_2-\underline{CH_2}-CH_2$) un triplet à 2,30 p p m (CH_2COO), un signal à 4,15 p p m ($\underline{CH_2}-O-C$) et un à 3,75 p p m ($\underline{CH_2}OH$). Ces données correspondent bien à la présence de mono et de diesters.

La chromatographie sur couche mince de silice avec comme solvant l'heptane-éther-acide acétique (90 : 10 : 2) fournit 4 taches : (Rf : 0,46 ; 0,22 ; 0,05 et 0) (fig. 6 p. 49). Elles correspondent respectivement aux diesters, aux acides libres, aux monoesters et à l'éthylène glycol libre. La chromatographie sur silice avec l'heptane-éther (50 : 50) (fig. 7 p. 50) donne seulement 3 taches (Rf : 0,80 ; 0,26 ; et 0). Elles correspondent respectivement aux diesters aux monoesters et au glycol libre.

b) Etude des fractions hydrosoluble et liposoluble

- Etude de la fraction hydrosoluble

La chromatographie sur couche mince de silice avec le mélange chloroforme-acétone-ammoniaque 5N (10 : 80 : 10) (fig. 8 p 51) et la chromatographie en phase gazeuse ainsi que les spectres I R et de R M N ont montré qu'il s'agit d'éthylène glycol libre. Le taux trouvé est égal à 6 % et légèrement supérieur à la limite fixée par le Codex, mais assez voisin de celui obtenu par la méthode décrite par ce dernier.

- Etude de la fraction liposoluble

- Séparation des diesters, monoesters et acides libres : Deux chromatographies sont encore nécessaires pour séparer les diesters des acides libres après leur méthylation.

Une première chromatographie réalisée directement sur la partie chloroformique permet d'isoler les diesters. Ceux ci sont élués les premiers par des mélanges d'heptane et d'éther à 8 et 16 % d'éther et sont séparés ainsi des monoesters et des acides libres. Le mélange de ces derniers est alors traité par le diazométhane et une deuxième chromatographie est effectuée. Celle-ci permet de séparer successivement les esters méthyliques des acides libres qui sont élués par des mélanges d'heptane contenant 8 à 16 % d'éther, et les monoesters qui le sont par des mélanges à 40 et 50 % d'éther et par l'éther pur. Il a été ainsi trouvé pour le stéarate d'éthylène glycol 3 % d'acides libres, 42 % de diesters et 49 % de monoesters. Le taux d'acides libres est conforme à celui qui est indiqué au Codex. Celui des monoesters est très légèrement inférieur mais voisin de celui trouvé par la méthode décrite par ce dernier.

- Analyse des acides libres : Les esters méthyliques des acides libres ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse. Le résultat est inscrit dans le tableau n° 6 page 52 . Il a été trouvé ici un pourcentage à peu près équivalent d'acide palmitique et d'acide stéarique.

- Analyse des acides combinés et de l'éthylène glycol combiné : Les diesters et les monoesters ont été réunis et l'ensemble a été saponifié .

Les acides obtenus ont été méthylés puis analysés comme les acides libres. Les résultats sont reproduits dans le tableau n° 7 page 52 . La proportion d'acide palmitique est légèrement supérieure à celle d'acide stéarique .

L'éthylène glycol a été identifié de la même façon que l'éthylène glycol libre.

STEARATE DE DIETHYLENE GLYCOL

Le stéarate de diéthylène glycol officinal est un mélange de monoesters et de diesters d'acides palmitique et stéarique et d'oxyde de diéthylol-2,2. ($HOH_2C-CH_2-O-CH_2-CH_2OH$).

Caractères : Le Codex le décrit de la façon suivante : masse cireuse de couleur blanche, inodore et insipide. Point de fusion lente : 44° à 46°. Indice d'acide inférieur à 6. Indice de saponification : 150 à 160. Indice d'iode inférieur à 3. Il est soluble dans l'alcool à 95°, les huiles végétales ou minérales, l'éther et le benzène.

Réaction de caractérisation : Le diéthylène glycol est identifié en employant la technique déjà décrite pour l'identification du glycérol dans le stéarate de glycérol.

Essais : Les essais sont analogues à ceux du stéarate de glycérol. Le taux de cendres ne doit pas être supérieur à 0,1 %. Le diéthylène glycol libre et les monoesters sont ici dosés par acétylation pyridinée. Le taux de glycol libre doit être inférieur à 7,5 % et celui de monoesters au moins égal à 40 %.

TRAVAUX PERSONNELS

a) Examen préliminaire

Essais du Codex

La plupart des résultats fournis par l'échantillon étudié : indice d'acide = 5,9 ; indice d'iode = 0,86 ; indice de saponification = 151 ; recherche d'acides minéraux négative ; diéthylène glycol libre = 3,8 % ; monoesters = 47,3 % sont conformes aux exigences du Codex. Il n'a toutefois pas été possible d'obtenir une solution parfaitement limpide dans l'éther avec les proportions fixées par le Codex.

Le spectre I R comporte notamment (fig. 14 p. 72) les bandes esters à 1740 cm^{-1} et 1180 cm^{-1}, une bande OH à 3400 cm^{-1} et une bande éther à 1135 cm^{-1}.

Le spectre R M N présente 6 signaux principaux : un triplet asymétrique à 0,90 p p m (CH_3) une large bande à 1,25 p p m ($CH_2-CH_2-CH_2$) un triplet à 2,30 p p m (CH_2COO), un signal mal résolu à 3,65 p p m (CH_2-O-CH_2 et CH_2OH) et un à 4,20 p p m (CH_2-O-C).

Les chromatogrammes sur couches minces avec la silice comme adsorbant et l'heptane-éther-acide acétique (90 : 10 : 2) ou l'heptane-éther (50 : 50) comme solvants sont reproduits dans les figures 6 page 49 et 7 page 50. Le premier système donne 4 taches (Rf 0,22 ; 0,19 ; 0,03 et 0). Elles correspondent respectivement à des acides libres, à des diesters, des monoesters et au glycol libre. Le second système de solvants fournit trois taches (Rf = 0,64 ; 0,16 et 0). Elles sont alors à attribuer dans l'ordre aux diesters, monoesters et au glycol libre.

b) Etude des fractions hydrosoluble et liposoluble

• Etude de la fraction hydrosoluble

La chromatographie en phase gazeuse ainsi que les spectres I R et de R M N ont montré qu'elle est constituée par du diéthylène glycol libre. Il n'a pas été possible en revanche d'utiliser la chromatographie sur couches minces pour le caractériser car le diéthylène glycol se révèle difficilement sur plaque. Même le nitrate d'argent ammoniacal préconisé par le Codex pour sa révélation sur papier donne un mauvais résultat. Le taux de diéthylène glycol par cette méthode a été trouvé égal à 8 %. Ce taux comme pour les autres surfactifs dépasse légèrement la limite du Codex et est assez nettement supérieur à celui trouvé par la méthode d'acétylation pyridinée décrite par ce dernier.

• Etude de la fraction liposoluble

- Séparation des diesters, monoesters et acides libres : Une seule chromatographie a suffi. La fraction chloroformique est traitée immédiatement par le diazométhane et chromatographiée sur silice. Les esters méthyliques des acides libres sont élués par les mélanges d'heptane et d'éther à 8 % et 16 % d'éther. Les diesters le sont par les mélanges contenant 25 % et 30 % d'éther et les monoesters par les mélanges contenant 50 % d'éther et par l'éther pur. Il a ainsi été trouvé dans le stéarate de diéthylène glycol 3 % d'acides libres, 45 % de diesters et 44 % de monoesters. Le taux d'acides libres et celui de monoesters sont conformes aux exigences du Codex et proches de ceux obtenus avec les méthodes décrites par ce dernier.

- Analyse des acides libres : Les esters méthyliques ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse. Les résultats sont reproduits dans le tableau n° 6 page 52. Il a été trouvé 53 % d'acide palmitique, 44 % d'acide stéarique et 3 % d'acide myristique.

- Analyse des acides et du diéthylène glycol combinés : Les diesters et monoesters ont été mélangés puis saponifiés. Le résultat pour les acides est reproduit dans le tableau n° 7 page 52. Il est analogue à celui des acides libres. Le diéthylène glycol a été identifié de la même façon que le diéthylène glycol libre.

LAURATE DE DIETHYLENE GLYCOL

Le laurate de diéthylène glycol n'est pas inscrit au Codex.

Caractères : L'échantillon examiné est un produit pâteux de couleur blanche inodore et insipide. Point de fusion 28°. Il est soluble dans l'alcool bouillant et le benzène.

TRAVAUX PERSONNELS

a) Examen préliminaire

Essais généraux

Les essais qui ont été effectués sont ceux que le Codex prescrit pour le stéarate de diéthylène glycol. Les résultats fournis par l'échantillon étudié sont les suivants : indice d'acide = 3,7 ; indice d'iode = 1,2 ; indice de saponification = 154 ; recherche d'acides minéraux négative ; taux de cendres sulfuriques = 0,5 % ; diéthylène glycol libre = 7 % ; monoesters = 57 %.

Le spectre I R est analogue à celui du stéarate de diéthylène glycol. Il comporte comme lui les bandes esters (1 740 cm^{-1} et 1 180 cm^{-1}) une bande éther (1 135 cm^{-1}) et une bande OH (3 400 cm^{-1}).

Le spectre de R M N est également analogue à celui du stéarate de diéthylène glycol. Il présente les mêmes signaux caractéristiques.

La chromatographie sur couches minces avec les deux systèmes de solvants (fig. 6 p. 49 et 7 p. 50) donne aussi des résultats analogues à ceux fournis par le stéarate de diéthylène glycol.

b) Etude des fractions hydrosoluble et liposoluble

- Etude de la fraction hydrosoluble

Les mêmes méthodes que pour le stéarate ont montré que cette fraction était constituée par du diéthylène glycol libre. Le pourcentage est égal à 8 % comme pour le stéarate et voisin de celui trouvé par acétylation pyridinée.

- Etude de la fraction liposoluble

- Séparation des diesters, monoesters et acides libres :

La séparation a été effectuée de la même façon que pour le stéarate.

Les pourcentages trouvés sont identiques à ceux trouvés pour le stéarate : 3 % d'acides libres ; 45 % de diesters et 44 % de monoesters.

- Analyse des acides libres, des acides combinés et du diéthylène glycol combiné :

Les résultats pour les acides libres et combinés sont inscrits dans les tableaux 6 p. 52 et 7 p 52. Dans les deux cas il a été trouvé 98 % d'acide laurique et 2 % d'acide caprique. Le diéthylène glycol a été identifié de la même façon que dans le stéarate de diéthylène glycol.

STEARATE DE PROPYLENEGLYCOL

Le stéarate de propylèneglycol officinal est un mélange de mono et de diesters de propanediol-1,2, des acides palmitique et stéarique.

Caractères : Le Codex en donne la description suivante : masse cireuse de couleur blanche inodore et insipide. Point de fusion = 33° à 36°. Indice d'acide inférieur à 6. Indice de saponification = 165 à 175. Indice d'iode inférieur à 3. Il est soluble dans l'alcool à 95° à 60°, soluble aussi dans les huiles végétales, l'éther et le benzène mais insoluble dans l'eau.

Réactions de caractérisation : Le Codex donne deux méthodes d'identification du propylèneglycol après saponfication :

Une réaction colorée avec le pyrocatéchol et l'acide sufurique.

Une chromatographie sur papier dans les mêmes conditions que pour le stéarate de glycérol.

Essais : Les essais sont analogues à ceux prescrits pour le stéarate de glycérol.

Le produit officinal ne doit pas fournir plus de 0,1 % de cendres.

Le propylèneglycol libre est dosé ici par periodimétrie et le produit officinal ne doit pas en contenir plus de 8 %.

Le taux de monoesters est déterminé par acétylation pyridinée et doit être au moins égal à 50 %.

TRAVAUX PERSONNELS

a) Examen préliminaire

Essais du Codex

La plupart des résultats fournis par l'échantillon étudié : solubilité dans l'éther = soluble ; indice d'acide = 5,9 ; indice d'iode = 2,5 ; indice de saponification = 168 ; recherche d'acides minéraux négative ; cendres sulfuriques = 0,09 % ; taux de monoesters = 54,6 % sont conformes aux exigences de la Pharmacopée française. Seul le taux de propylèneglycol libre (10 %) a été trouvé supérieur au maximum fixé (8 %).

Le spectre I R (fig. 15 p. 73) présente notamment les bandes esters à 1 740 cm^{-1} et 1 180 cm^{-1} et une bande OH à 3 450 cm^{-1}.

Le spectre de R M N comporte quatre signaux principaux : un triplet asymétrique à 0,90 p p m (CH_3) une bande à 1,25 p p m ($CH_2-CH_2-CH_2$), un triplet à 2,30 p p m (CH_2COO) et un à 4,1 p p m (CH_2-O-C).

La chromatographie sur couches minces avec la silice comme adsorbant et l'heptane-éther-acide acétique (90 : 10 : 2) ou l'heptane-éther (50 : 50) comme solvants donne les résultats suivants (fig. 6 p. 49 et 7 p.50). Le

premier système donne 4 taches (Rf 0,5 ; 0,22 ; 0,11 et 0). Elles correspondent respectivement aux diesters, aux acides libres, aux monoesters et au glycol libre. Le second système fournit trois taches (Rf 0,89 ; 0,32 et 0). Elles sont à attribuer dans l'ordre aux diesters, aux monoesters et au glycol libre.

b) Etude des fractions hydrosoluble et liposoluble

• Etude de la fraction hydrosoluble

La chromatographie en phase gazeuse, la chromatographie sur couche mince de silice avec le mélange chloroforme-acétone-ammoniaque 5 N (10 : 80 : 10) (fig. 8 p. 51) ainsi que les spectres I R et de R M N ont montré qu'il s'agit de propylèneglycol libre. Le taux trouvé est égal à 6,5 % et donc inférieur à la fois au maximum fixé par le Codex et au résultat trouvé par periodimétrie.

• Etude de la fraction liposoluble

- Séparation des diesters, monoesters et acides libres :

Deux chromatographies ont été effectuées car une seule ici non plus ne permet pas de séparer les diesters des acides libres après méthylation de ces derniers.

Une première chromatographie faite directement sur la partie chloroformique permet d'isoler les diesters. Ceux-ci sont élués les premiers par des mélanges d'heptane et d'éther à 8 % et 16 % d'éther. Le mélange des monoesters et des acides libres après traitement par le diazométhane est à nouveau chromatographié. Les esters méthyliques des acides libres sont élués par des mélanges d'heptane à 8 % et 16 % d'éther et les monoesters par des mélanges contenant 50 % d'éther et par l'éther pur. Au total il a été trouvé pour le stéarate de propylèneglycol 1,5 % d'acides libres, 41 % de diesters et 51 % de monoesters. Les taux d'acides libres et de monoesters sont conformes aux exigences du Codex et celui de monoesters est voisin du résultat obtenu par acétylation pyridinée.

- Analyse des acides libres, des acides combinés et du propylèneglycol combiné :

Les résultats pour les acides gras sont inscrits dans les tableaux 6 page 52 et 7 page 52 . Les pourcentages trouvés sont très voisins pour les acides libres et combinés. Le propylèneglycol a été identifié de la même façon que le propylèneglycol libre.

STEARATE DE POLYOXYETHYLENE - GLYCOL 300

Le stéarate de polyoxyéthylène-glycol 300 est, selon le Codex de 1965, un mélange de mono et de diesters de polyoxyéthylène-glycol 300 des acides palmitique et stéarique.

Caractères : Le Codex le décrit de la façon suivante : masse pâteuse de couleur blanc jaunâtre à faible odeur sui generis, insipide. Point de fusion = 28° à 32°. Indice d'acide inférieur à 6. Indice d'iode inférieur à 3. Dispersible immédiatement dans l'eau à 40°. Il est soluble dans l'alcool, l'acétone et l'éther.

Réaction de caractérisation : Le Codex donne deux méthodes d'identification du polyoxyéthylène-glycol 300.

Une réaction avec l'iodobismuthite de potassium. Il se produit un précipité rose orangé.

Une chromatographie sur papier. Après saponification le polyoxyéthylène-glycol est séparé des acides gras puis caractérisé par chromatographie sur papier en utilisant le butanol-acétique comme solvant et une solution acétique d'iodo-bismuthite de potassium pour la révélation. Le produit apparait en rose foncé sur fond jaune pâle et doit avoir même Rf qu'un témoin de polyoxyéthylène-glycol 300.

Essais : Les essais préconisés par le Codex sont analogues à ceux prescrits pour le stéarate de glycérol.

Le produit officinal ne doit pas fournir plus de 0,1 % de cendres sulfuriques.

Le polyoxyéthylène-glycol libre et les monoesters sont dosés ici par acétylation pyridinée. Le produit officinal ne doit pas contenir plus de 8 % de polyoxyéthylène-glycol libre et doit renfermer au minimum 40 % de monoesters.

TRAVAUX PERSONNELS

a) Examen préliminaire

Essais du Codex

La plupart des résultats fournis par l'échantillon étudié : indice d'acide = 3,7 ; indice d'iode = 2,5 ; indice de saponification = 103 ; recherche d'acides minéraux négative ; cendres sulfuriques = 0,02 % ; monoesters = 51 % sont conformes aux exigences de la pharmacopée française. Seul le taux de polyoxyéthylène-glycol libre (12 %) a été trouvé supérieur au maximum fixé (8 %). En outre il n'a pas été possible d'obtenir une solution parfaitement limpide dans l'éther avec les proportions indiquées par le Codex.

Le spectre I R (fig. 16 p. 73) comporte les bandes esters à 1 740 cm^{-1} et 1 180 cm^{-1}, une très large bande éther à 1 125 cm^{-1} et une bande OH à 3 480 cm^{-1}.

Le spectre de R M N (fig. 18 p. 74) comporte les signaux suivants : un triplet asymétrique à 0,90 p p m (CH_3) une bande à 1,25 p p m ($CH_2-CH_2-CH_2$) un triplet à 2,30 p p m (CH_2COO), une bande à 3,62 p p m (CH_2-O-CH_2) un signal à 4,15 p p m (CH_2-O-C) et un à 2,95 p p m (OH).

Les chromatogrammes sur couches minces avec la silice comme adsorbant et l'heptane-éther-acide acétique (90 : 10 : 2) ou l'heptane-éther (50 : 50) comme solvants sont reproduits dans les figures 6 page 49 et 7 page 50.

Le premier système fournit six taches : Rf 0,50 ; 0,44 ; 0,22 ; 0,11 ; 0,03 et 0. Le second fournit également plusieurs taches : Rf 0,89 ; 0,74 ; 0,44 ; 0,26 ; 0,16 et une tache très allongée partant du point de départ et de Rf 0,06. Celle de Rf 0,22 dans le premier système correspond aux acides libres. Les autres n'ont pu être identifiées à l'aide de la chromatographie sur couches minces. Leur nature est discutée ultérieurement dans la description de la chromatographie sur colonne.

b) Etude des fractions hydrosoluble et liposoluble

- Etude de la fraction hydrosoluble

Celle-ci n'a été étudiée que par chromatographie sur couches minces et à l'aide de la spectroscopie I R et de la R M N. La chromatographie sur couches minces a été effectuée en utilisant la méthode publiée par BREITBURD (10) et déjà appliquée aux esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés (p. 37). Il n'a été obtenu qu'une tache ayant même Rf qu'un polyoxyéthylène-glycol 300 témoin. Le taux de polyoxyéthylène-glycol libre trouvé est égal à 15 % et donc supérieur à la limite maximale fixée par le Codex comme celui obtenu par acétylation pyridinée.

- Etude de la phase liposoluble

- Essai de séparation des diesters, monoesters et acides libres.

Deux chromatographies ont été effectuées et la séparation a été suivie sur couche mince de silice en employant comme solvant l'heptane-éther (50 : 50). La première chromatographie faite directement a permis de séparer quatre groupes de fractions. Le premier groupe élué par des mélanges heptane-éther à 8 % d'éther correspond à la tache de Rf 0,89. Le second élué par des mélanges à 16 % d'éther correspond à la tache de Rf 0,74. Le troisième sortant avec des mélanges également à 16 % d'éther correspond à la tache de Rf = 0,44. Ces trois groupes ne représentent que 2,5 % du produit de départ. Leur spectre I R permet seulement de conclure qu'il s'agit d'esters. (bande à 1 750 cm^{-1}). Il est à noter aussi qu'il ne comporte pas de bande éther intense à 1 125 cm^{-1}. Le quatrième groupe de fractions enfin est élué par des mélanges à 50 % d'éther et par l'éther pur. Toutes les fractions de ce groupe sur couches minces fournissent trois taches, celle de Rf 0,26 qui est prédominante dans les premières fractions, celle de Rf 0,16 et celle très allongée de Rf 0,06 qui est la plus importante dans les dernières. Le spectre I R de ce groupe de fractions comporte à la fois une bande ester (1 740 cm^{-1}) et une large bande éther (1 125 cm^{-1}) et on peut donc admettre qu'il correspond au mélange des acides libres et des mono et diesters de polyoxyéthylène-glycols. La deuxième chromatographie a été effectuée sur l'ensemble des fractions du quatrième groupe et après traitement par le diazométhane pour transformer les acides libres en esters méthyliques. Cette chromatographie a permis de séparer les esters méthyliques des acides li-

bres qui sont élués par des mélanges d'heptane et d'éther à 8 % et 16 % d'éther mais comme la précédente elle n'a pas permis de séparer les mono et diesters de polyoxyéthylène-glycols qui sont élués ensemble par des mélanges à 50 % d'éther et par l'éther pur. Au total il a été trouvé 1,9 % d'acides libres et ce chiffre est conforme à l'indice d'acide limite fixé par le Codex.

- Analyse des acides libres des acides combinés et du polyoxyéthylène-glycol combiné.

Les résultats pour les acides gras sont reproduits dans les tableaux 6 page 52 et 7 page 52 . Ils sont voisins pour les acides libres et combinés .

Le polyoxyéthylène-glycol combiné comme le polyoxyéthylène-glycol libre a été identifié au polyoxyéthylène-glycol 300 sur couches minces.

GLYCERIDE OLEIQUE POLYOXYETHYLENE

Les glycérides oléiques polyoxyéthylénés selon le Codex sont des produits obtenus par alcoolyse d'huiles végétales naturelles en présence de polyoxyéthylène-glycols de poids moléculaire compris entre 200 et 400. Ils sont constitués toujours selon le Codex d'esters partiels mixtes de glycérol et de ces polyoxyéthylène-glycols.

Une telle définition est assez discutable. Le terme d'ester mixte de deux alcools n'a pas de signification puisque le produit ne contient pas de diacides et le mode de préparation indique que les glycérides oléiques polyoxyéthylénés doivent être plutôt un mélange complexe contenant plusieurs composants dont certains ont des propriétés surfactives. Ils doivent être en fait formés de tri, di, et monoglycérides principalement des acides oléique et linoléique, de mono et de diesters de polyoxyéthylène-glycols, d'acides oléique et linoléique libres et aussi de glycérol et de polyoxyéthylène-glycol libres.

Caractères : Le Codex en donne la description suivante : liquide huileux, de couleur ambrée à odeur et saveur oléique, d^{20} = 0,940 à 0,965. N_D^{20} = 1,465 à 1,475. Acidité libre (acide oléique) = inférieure à 1 %. Indice de saponification = 145 à 175. Indice d'iode = 60 à 90. Ils sont très solubles dans l'huile de paraffine, l'éther de pétrole, le chloroforme et les huiles végétales, assez solubles dans l'alcool éthylique, insolubles dans la glycérine et le glycol, insolubles mais dispersibles dans l'eau.

Réactions de caractérisation : Le Codex après saponification et élimination des acides gras demande de caractériser d'une part le glycérol et d'autre part le polyoxyéthylène-glycol par chromatographie sur papier. Le glycérol et le polyoxyéthylène-glycol doivent avoir respectivement les mêmes Rf qu'un glycérol et un polyoxyéthylène-glycol 300 témoin.

Essais : Le Codex demande de faire les déterminations suivantes :

Aptitude à l'émulsion : le produit doit donner par simple agitation avec l'eau une émulsion homogène à phase aqueuse continue.

Solubilité : le produit doit être immédiatement et en toutes proportions soluble dans l'huile de paraffine.

Teneur en eau : celle-ci doit être inférieure à 5 %.

Indice de peroxydes et de saponification : le premier doit être inférieur à 100 et le second compris entre 145 et 175.

Taux de cendres sulfuriques : celui-ci doit être inférieur à 0,05 %.

TRAVAUX PERSONNELS

L'étude a été faite sur un glycéride oléique polyoxyéthyléné répondant à la définition du Codex* et préparé à partir de l'huile de noyaux.

---

* Voir note page 44.

a) Examen préliminaire

Essais du Codex

Les résultats des essais qui ont été effectués sur l'échantillon examiné : Aptitude à l'émulsion, solubilité dans l'huile de paraffine, indice de saponification = 165 et cendres sulfuriques < 0,05 % sont conformes aux exigences de la pharmacopée française.

Le spectre I R présente notamment une bande ester à 1 740 cm^{-1}, une large bande éther à 1 150 cm^{-1} et une bande OH à 3 450 cm^{-1}.

Le spectre de R M N d'un tel mélange est assez complexe et les signaux sont mal résolus. On y trouve un triplet asymétrique à 0,90 p p m (CH_3), une bande à 1,30 p p m ($CH_2-CH_2-CH_2$), un signal à 2 p p m (CH_2 en α d'une double liaison), un à 2,30 p p m (CH_2-COO), une bande à 3,62 p p m (CH_2-O-CH_2), un signal à 4,15 p p m (CH_2-O-CO) et un multiplet à 5,30 p p m (CH = CH). Toutes ces données sont conformes à la composition prévue.

Les chromatogrammes sur couches minces avec la silice comme adsorbant et l'heptane-éther-acide acétique (90 : 10 : 2) ou l'heptane-éther (50 : 50) comme solvants sont reproduits dans les figures 6 page 49 et 7 page 50.

Le premier système fournit sept taches : Rf = 0,46 ; 0,22 ; 0,11 ; 0,08 ; 0,05 ; 0,03 et 0. La première peut être attribuée à des triglycérides et la seconde à des acides libres. La troisième correspond à des 1,3-diglycérides. La quatrième est à attribuer à des 1,2-diglycérides. La cinquième n'a pu être identifiée. Les deux dernières enfin doivent correspondre à la fois à des monoglycérides, à des esters de polyoxyéthylène-glycol et à du glycérol ainsi que du polyoxyéthylène-glycol libres.

Le second système donne six taches : Rf 0,8 ; 0,44 ; 0,35 ; 0,26 ; 0,16 et 0,06. Elles peuvent être attribuées dans l'ordre à des triglycérides, des 1,3-diglycérides, des 1,2-diglycérides, à deux produits présents également dans le stéarate de polyoxyéthylène-glycol, enfin à des monoglycérides éventuellement accompagnés d'esters de polyoxyéthylène-glycol et de polyols libres.

b) Etude proprement dite du glycéride oléique polyoxyéthyléné

- Séparation des différents groupes de constituants :

Une séparation en fractions hydrosoluble et liposoluble a été tentée en suivant le même mode opératoire que pour les autres produits analysés mais les deux fractions obtenues se sont révélées avoir la même composition à la chromatographie sur couches minces.

Le glycéride oléique polyoxyéthyléné a de ce fait été soumis immédiatement à deux chromatographies successives sur colonne de silice.

Une première chromatographie a permis de séparer les triglycérides qui ont été élués par des mélanges d'heptane et d'éther à 8 % et 16 % d'éther. Il a été trouvé 38 % de triglycérides. L'ensemble des autres fractions a été traité par le diazométhane pour transformer les acides libres en esters méthyliques, puis à nouveau chromatographié sur silice. Cette seconde chromatographie a permis de séparer les esters méthyliques des acides libres qui sont élués par des mélanges d'heptane-éther à 8 % et 16 % d'éther, les diglycérides qui sont élués dans les fractions d'heptane à 25 % d'éther et dans les premières fractions d'heptane à 50 % d'éther, enfin les autres constituants qui

sont élués ensemble par les solvants plus polaires. Il a été trouvé ainsi seulement des traces d'acides libres (< 0,5 %) et 21 % de diglycérides. Le taux d'acides libres est conforme aux exigences du Codex.

- Analyse des acides et des polyols combinés : les résultats pour les acides sont reproduits dans le tableau n° 7 page52.

Il a été trouvé comme prévu une forte proportion d'acides insaturés en C_{18} (89 %). Les polyols ont été étudiés par chromatographie sur couches minces. La méthode indiquée page 61 pour le stéarate de polyoxyéthylène-glycol a permis de caractériser la présence de polyoxyéthylène-glycol 300 et la technique décrite page 46 a permis de montrer celle du glycérol.

CONCLUSION

Six surfactifs commerciaux appartenant au groupe des esters de polyols ont été analysés : un stéarate de glycérol, un stéarate d'éthylène glycol, un stéarate de diéthylène glycol, un stéarate de propylène glycol, un stéarate de polyoxyéthylène glycol, et un laurate de diéthylène glycol. Il a été procédé en outre à l'étude d'un glycéride oléique polyoxyéthyléné.

Les cinq stéarates sont des mélanges contenant à côté d'une forte proportion de monoesters, de diesters et éventuellement de triesters des acides palmitique et stéarique (52 % à 56 % de palmitique et 40 % à 43 % de stéarique) une certaine quantité d'acides palmitique et stéarique libres (1,5 % à 3 % suivant les surfactifs) et de polyol libre (6 % à 15 % suivant les surfactifs). Tableau 8 page 67.

- Le stéarate de glycérol analysé contient 9 % de triglycérides, 41 % de diglycérides, 40 % de monoglycérides, 2 % d'acides libres et 8 % de glycérol libre.

- Le stéarate d'éthylène glycol renferme 42 % de diesters, 49 % de monoesters, 3 % d'acides libres et 6 % d'éthylène glycol libre.

- Le stéarate de diéthylène glycol contient 45 % de diesters, 44 % de monoesters ; 3 % d'acides libres et 8 % de diéthylène glycol libre.

- Le stéarate de propylène-glycol contient 41 % de diesters, 51 % de monoesters, 1,5 % d'acides libres et 6,5 % de propylène glycol libre.

- Le stéarate de polyoxyéthylène-glycol renferme 1,9 % d'acides libres et 15 % de polyol libre. Les taux de monoesters et de diesters n'ont pu être déterminés pour ce produit par la méthode employée dans ce travail.

Le laurate de diéthylène glycol est formé de monoesters laurique (44 %) de diesters laurique (45 %) d'acides libres (3 %) et de diéthylène glycol libre (8 %). Tableau 8 page 67.

Le glycéride oléique polyoxyéthyléné est un mélange contenant notamment des triglycérides (38 %) des diglycérides (21 %) des monoglycérides ainsi que des mono et diesters de polyoxyéthylène glycol 300 dont les taux respectifs n'ont pu être déterminés et enfin des traces d'acides libres. Les acides combinés dans le produit analysé sont essentiellement les acides oléique et linoléique.

Pour tous les produits faisant l'objet d'une monographie au Codex de 1965 il a été procédé en outre aux essais officinaux et notamment au dosage des monoesters et du polyol libre. Ces déterminations ont permis de comparer les résultats obtenus d'une part par les méthodes du Codex et d'autre part par les techniques que nous avons mises au point.

Les valeurs trouvées ne sont pas toutes concordantes mais des conclusions plus précises ne pourront être apportées qu'à la suite d'une étude plus approfondie des méthodes décrites par la pharmacopée.

Le but de notre travail n'était pas de mettre au point des méthodes de dosage pour des produits particuliers mais d'appliquer une méthode générale d'analyse des pommades à quelques surfactifs entrant couramment dans leur composition.

Tableau 8 analyse des esters de polyols.

Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport au surfactif. Les valeurs indiquées entre parenthèses correspondent aux exigences du Codex de 1965. Le laurate de diéthylène glycol n'est pas inscrit à la pharmacopée.

	Triesters	Diesters	Monoesters	Acides libres	Polyol libre
Stéarate de glycérol	9	41	40 (⩾35)	2 (<3,4)	8 (⩽6)
Stéarate d'éthylène glycol		42	49 (⩾50)	3 (<3,4)	6 (⩽5)
Stéarate de diéthylène glycol		45	44 (⩾40)	3 (<3,4)	8 (⩽7,5)
Laurate de diéthylène glycol		45	44	3	8
Stéarate de propylène glycol		41	51 (⩾50)	1,5 (<3,4)	6,5 (⩽8)
Stéarate de PEG 300				1,9 (<3,4)	15 (⩽8)

SPECTRES I.R. ET DE R.M.N.

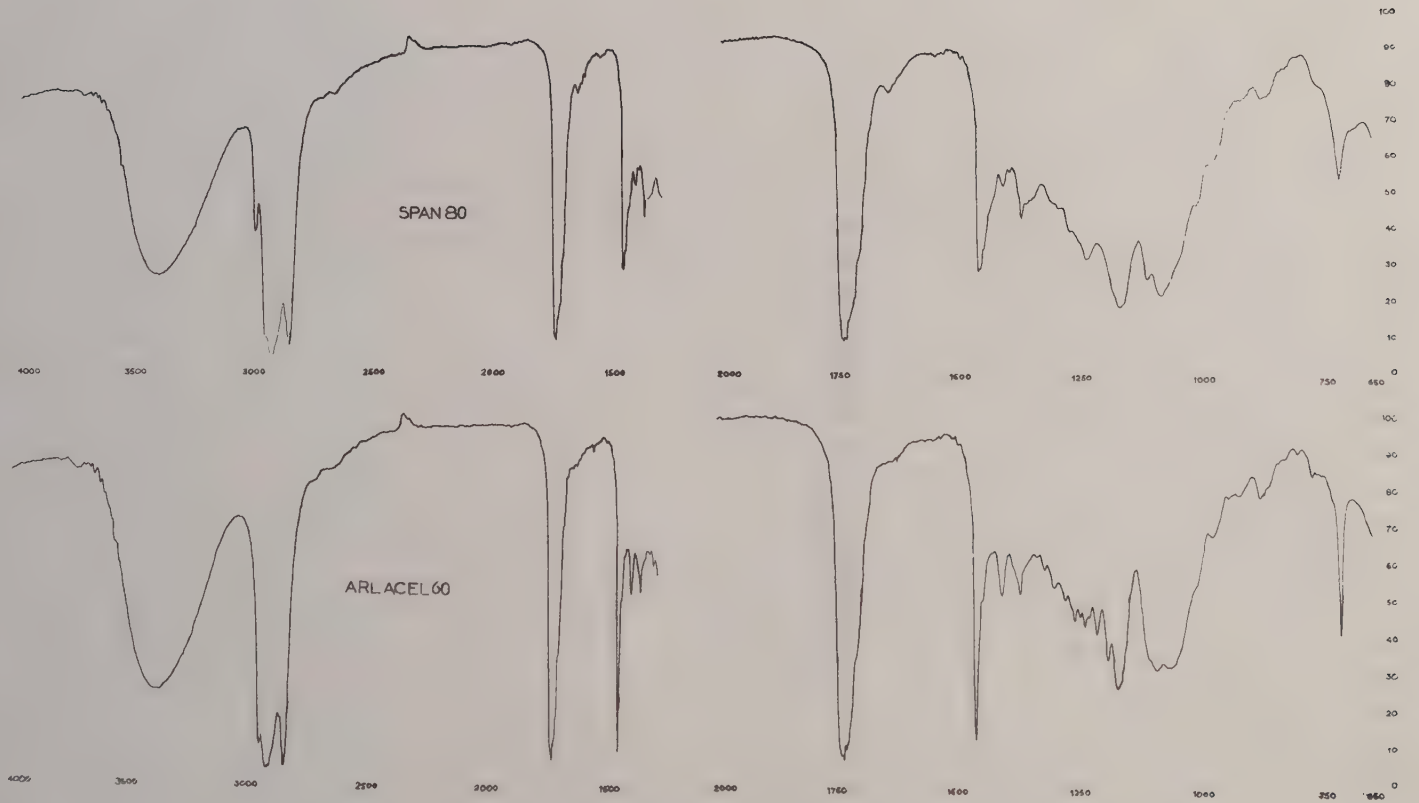

SPAN 80
ARLACEL 60
4000
3500
3000
2500
2000
1500
2000
1750
1500
1250
1000
750
650

Fig. 9 et 10

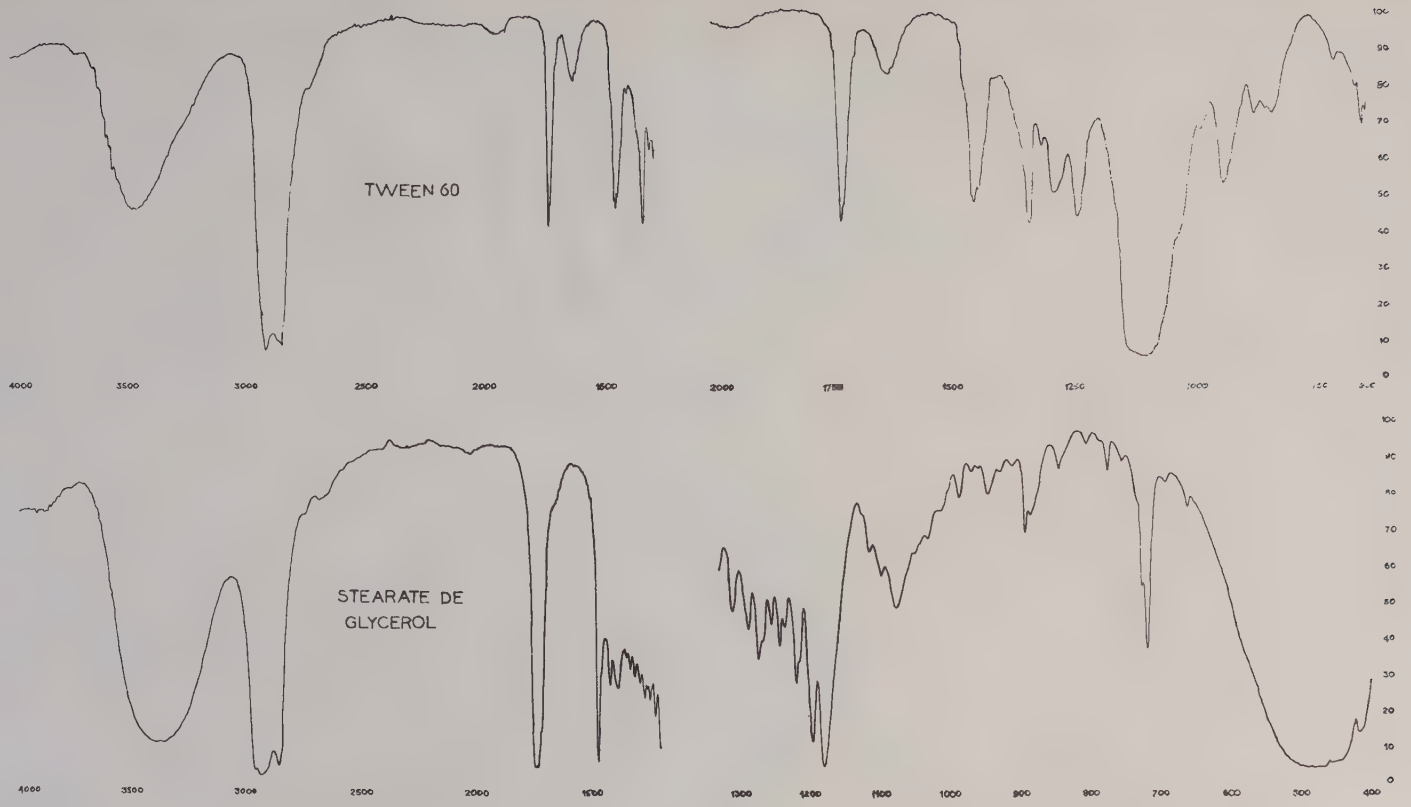
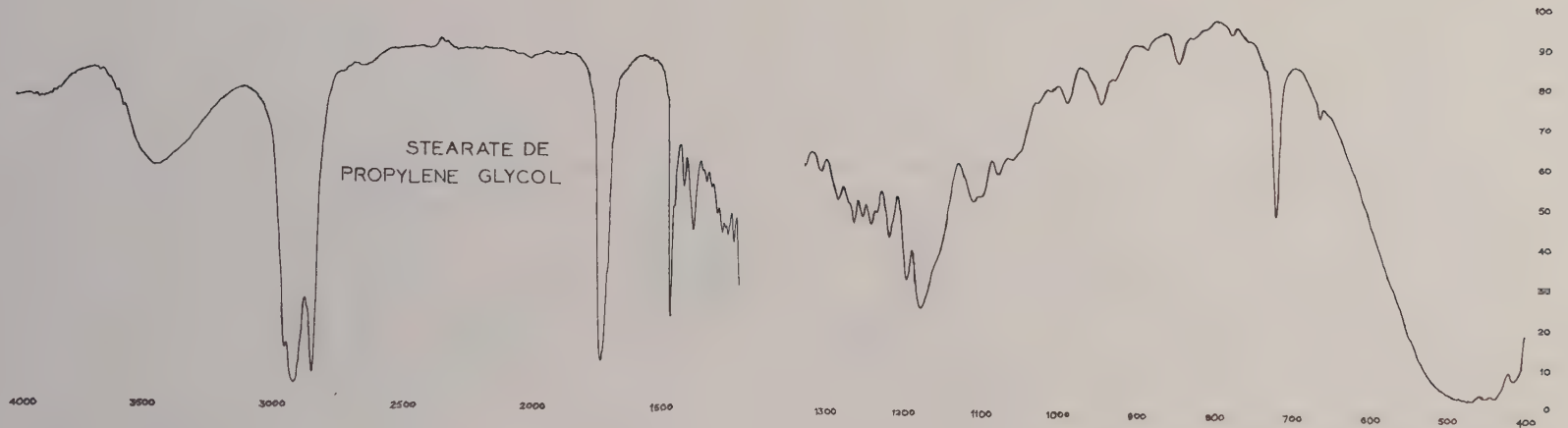


Fig. 11 et 12


STEARATE DE
PROPYLENE GLYCOL
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

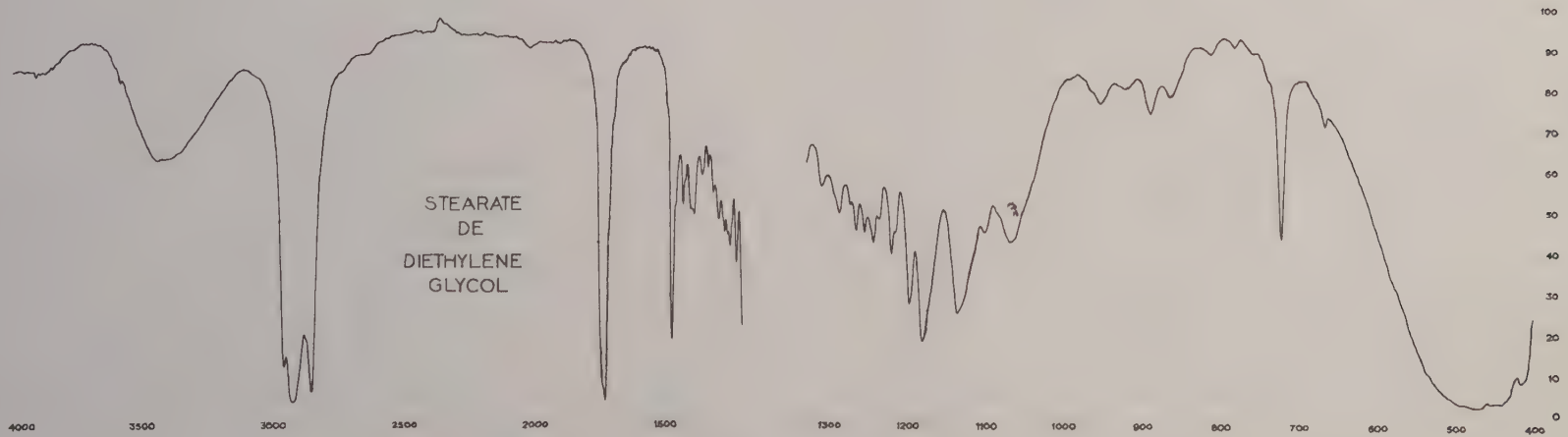
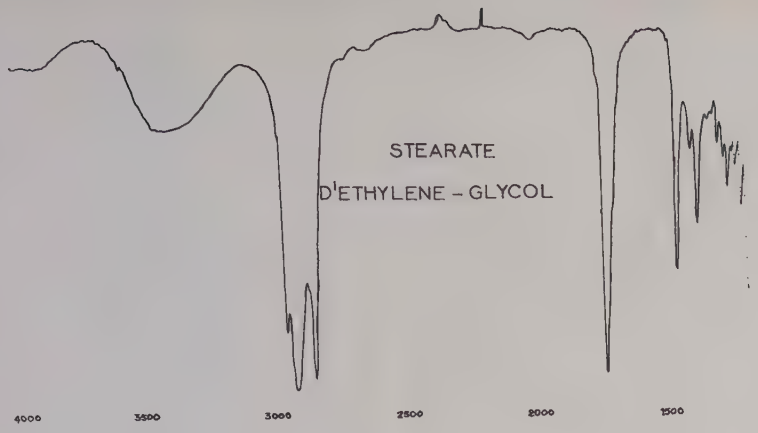
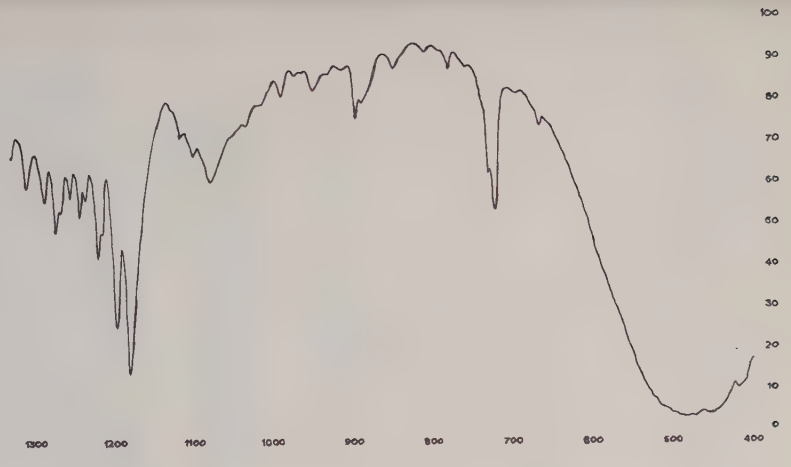
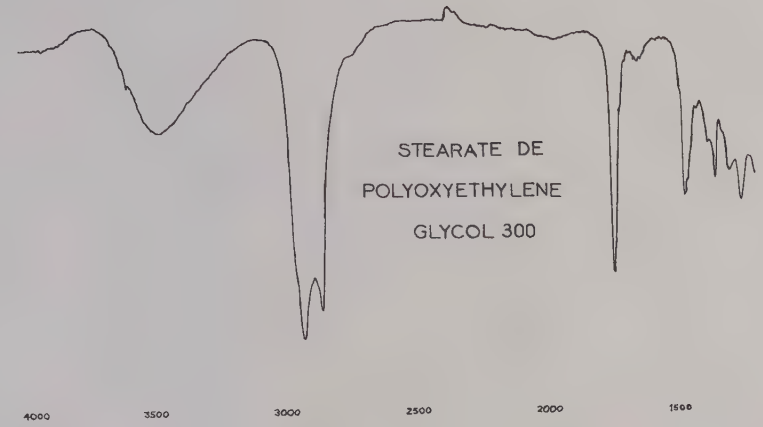

STEARATE
DE
DIETHYLENE
GLYCOL
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

Fig. 13 et 14


STEARATE
D'ETHYLENE - GLYCOL
4000
3500
3000
2500
2000
1500


1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0


STEARATE DE
POLYOXYETHYLENE
GLYCOL 300
4000
3500
3000
2500
2000
1500

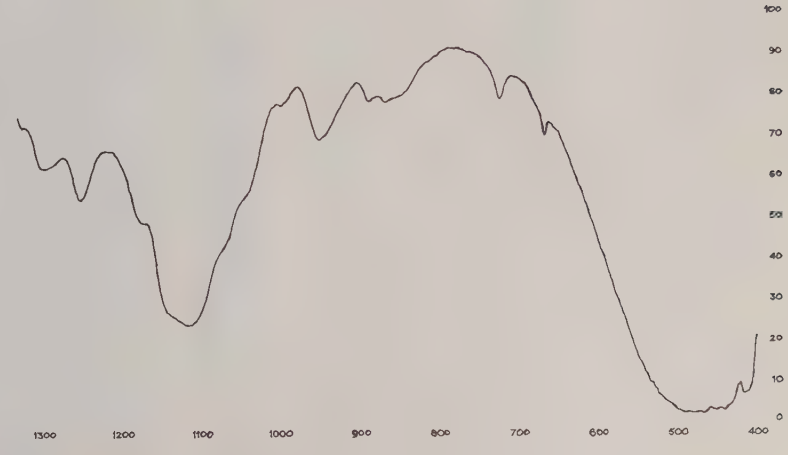
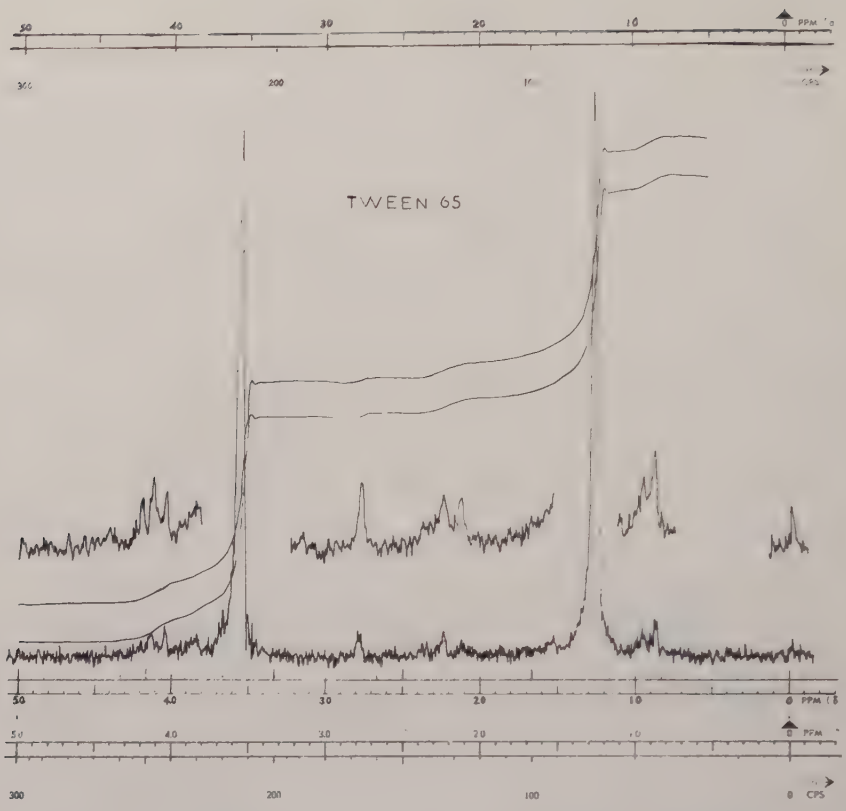

1300
1200
1100
1000
900
800
700
600
500
400
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0

Fig. 15 et 16


TWEEN 65
PPM
CPS

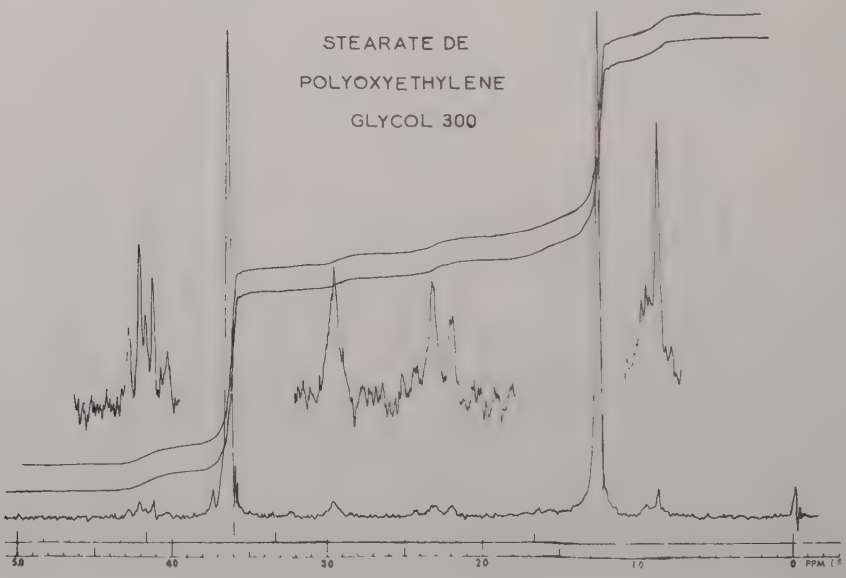

STEARATE DE
POLYOXYETHYLENE
GLYCOL 300
PPM

Fig. 17 et 18

CONCLUSION GÉNÉRALE

Le présent travail apporte une contribution intéressante dans le domaine de l'analyse des pommades :

1 - ADAPTATION D'UNE METHODE GENERALE D'ANALYSE DES EXCIPIENTS POUR POMMADES AUX SURFACTIFS NON IONIQUES A LIAISON ESTER.

Il s'agit d'une méthode utilisée dans notre laboratoire pour l'étude particulièrement complexe des cires et elle est applicable à de nombreuses formules de pommades renfermant un ou plusieurs excipients.

Elle consiste pour l'essentiel à séparer par solvants et éventuellement par chromatographie sur colonne les principaux constituants (polyols, acides et esters) puis à analyser chacune de ces fractions par chromatographie sur couches minces ou par chromatographie en phase gazeuse.

Cette méthode a donné des résultats très satisfaisants pour l'analyse des surfactifs à liaison ester. La séparation des différents constituants est assez aisée dans la plupart des cas mais des difficultés se présentent avec les dérivés polyoxyéthylénés.

2 - ETUDE DE QUELQUES SURFACTIFS COMMERCIAUX

Dix sept surfaxtifs entrant fréquemment dans la composition de pommades ainsi qu'un excipient officinal en contenant ont été analysés.

Six esters d'acides gras et d'anhydrides de sorbitol pour chacun desquels ont été déterminés :

- Le taux d'acides et d'anhydrides de sorbitol libres.
- La nature des différents acides libres et combinés ainsi que leur proportion respective.
- La nature des anhydrides de sorbitol libres et combinés.

Cinq esters d'acides gras et d'anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés pour chacun desquels ont été déterminés principalement le taux d'anhydrides de sorbitol polyhydroxyéthylés libres et la nature ainsi que les proportions des acides combinés.

Six esters de polyols divers pour lesquels ont été déterminés :

- Le taux d'acides gras et de polyol libres.

- Le taux de mono, de di, et éventuellement de triesters.

- La nature des différents acides gras libres et combinés ainsi que leur proportion respective.

- La nature du polyol libre et combiné.

Un glycéride oléique polyoxyéthylèné pour lequel a été déterminé le taux d'acides libres, de triglycérides et de diglycérides.

Les résultats obtenus pour les produits officinaux ont été comparés à ceux que donnent les techniques décrites dans la pharmacopée. Les quelques discordances constatées demanderaient une étude plus approfondie sur de nombreux échantillons. De toutes façons un certain nombre d'améliorations semblent pouvoir être apportées aux essais officinaux.

BIBLIOGRAPHIE

(1) ALLAWALA (N.A.) et RIEGELMAN (S.S.). J. pharm. Sci., 1953, 42, p. 396.

(2) ANDRE (E.) et FRANCOIS (M.T.). C.R. Acad. Sci., 1926, 183, p. 663

(3) ATLAS CHEMICAL INDUSTRIES, Inc., Formulary of typical pharmaceutical formulations for topical applications, LD-89. 1960.

(4) ATLAS CHEMICAL INDUSTRIES, Inc., Formulary of typical pharmaceutical liquid oral preparations, LD-94. 1962.

(5) BELL (M.). Surface active agents. Their extraction, characterisation and determination. Glovers (Chemicals) LTD. Whitehall Road, Leeds 12. 1965.

(6) BENSON (F.R.). Polyols surfactants in SCHICK (M.J.) : Nonionic surfactants. Marcel Decker, Inc. New York 1967, p. 247.

(7) BORECKY (J.) et GASPARIC (J.). Mikrochim. Acta, 1961, p. 96.

(8) BORECKY (J.) et GASPARIC (J.). J. Chromatogr., 1961, 5, p. 466.

(9) BOYD (H.), HELFRICK (F.). J. Pediatrics, 1951, 38, p. 493.

(10) BREITBURD (P.), PUISIEUX (F.) et LE HIR (A.), Ann. pharm. fr., 1966, 24, p. 191.

(11) BUCHNER (G.). Fette Seifen Anstr. - Mitt., 1937, 44, p. 205.

(12) CARLIER (A.), PUISIEUX (F.), MIET (C.) et LE HIR (A.). Ann. pharm. fr., 1966, 24, p. 349.

(13) CARLIER (A.), PUISIEUX (F.) et LE HIR (A.). Ann. pharm. fr., 1967, 25, p. 473.

(14) CELADES (R.) et PAQUOT (C.). Rev. fr. Corps gras, 1962, 9, p. 145.

(15) CERDAS (J.), CARLIER (A.), PUISIEUX (F.) et LE HIR (A.). Ann. pharm. fr., 1967, 25, p. 553.

(16) CHEVREUL (M.). Ann. chim. phys., 1818, 7, p. 155.

(17) CHIBNALL (A.C.), PIPER (S.H.), POLLARD (A.), WILLIAMS (E.F.) et SAHAY (P.H.). Biochem. J., 1934, 28, p. 2189.

(18) COTTE (J.). Bull. Soc. Dermo-Pharm., 1963, 18, p. 25.

(19) DEEB (E.M.) et BOENIGK (J.W.). Amer. J. hosp. pharm., 1960, 17, p. 485.

(20) DOWNING (D.T.), KRANZ (Z.H.) et MURRAY (K.E.). Austral. J. Chem., 1960, 13, p. 80.

(21) DOWNING (D.T.), KRANZ (Z.H.), LAMBERTON (J.A.), MURRAY (K.E.) et REDCLIFFE (A.H.). Austral. J. Chem., 1961, 14, p. 253.

(22) DUMAS (J.) et PELIGOT (E.M.). C.R. Acad. Sci., 1836, 2, p. 403.

(23) FUCHS (W.) et DE JONG (A.). Fette Seifen Anstr. -Mitt., 1954, 56, p. 218.

(24) GASCARD (A.) et DAMOY (G.). C.R. Acad. Sci., 1923, 177, p. 1222 et 1442.

(25) GATEWOOD (L.Jr.) et GRAHAM (H.D.). J. amer. pharm. Assoc., 1960, 49, p. 678.

(26) GAUTHIER (H.) et MANGENEY (G.). J. chromatogr., 1964, 14, p. 209.

(27) HEINTZ (W.). Pogg. Ann. Phys. Chem., 1852, 87, p. 21 et p. 267. 1854, 92, p. 429 et p. 588.

(28) HILDITCH (T.P.) et WILLIAMS (P.N.). The chemical constitution of natural fats. 4ème édit., Chapman et Hall, Londres, 1964.

(29) HOCKETT (R.C.), FLETCHER (H.G.), SHEFFIELD (E.) et GOEPP (R.M.). J. amer. chem. Soc., 1946, 68, p. 927.

(30) HOLDE (D.) et BLEYBERG (W.). Metallbörse, 1930, 20, p. 1855.

(31) HOM (F.S.), AUTIAN (J.), MARTIN (A.N.). BERK (J.E.) et TEPLICK (J.G.). J. pharm. Sci., 1957, 46, p. 254.

(32) HORN (D.H.S.) et HOUGEN (F.W.). Chem. and Ind., 1951, p. 670.

(33) HORN (D.H.S.) et HOUGEN (F.W.). J. chem. Soc., 1953, p. 3533.

(34) HORN (D.H.S.), HOUGEN (F.W.), Von RUDLOFF (R.) et SUTTON (D.A.). J. chem. Soc., 1954, p. 177.

(35) HORN (D.H.S.) et ILSE (D.). Chem. and Ind., 1956, p. 524.

(36) HORN (D.H.S.) et ILSE (D.) S. Afr. Ind. Chem., 1956, p. 309.

(37) HORN (D.H.S.) et PRETORIUS (Y.Y.). Chem. and Ind., 1956, R 27.

(38) HUMMEL (D.). Analyse der Tenside. Carl Hanser Verlag, Munchen, 1962.

(39) JACOBELLI TURI (C.). Rend. Inst. sup. Sanita, 1959, p. 1117.

(40) JENKINS (G.L.), FRANCKE (D.E.), BRECHT (E.A.) et SPERANDIO (G.J.). The art of compounding, 9ème édit., Mc Graw-Hill, New York, 1957, p. 306.

(41) JENKINS (G.L.), FRANCKE (D.E.), BRECHT (E.A.) et SPERANDIO (G.J.). The art of compounding, 9° édit., Mc Graw-Hill, New York, 1957, p. 371.

(42) JENSEN (E.H.). (to Upjon C°), British 829.537 (1960).

(43) JOHNSON (R.H.). (to Upjohn C°), U.S. 2.880.130 (1959).

(44) JONES (C.M.), CULVER (P.S.), DRUMMEY (G.D.) et RYAN (A.E.). Ann. Internal. Med., 1948, 29, p. 1.

(45) KALISH (J.) (to Schenley Laboratories, Inc.), U.S.2.819.199. (1958).

(46) KARIYONE (T.). Intern. Kongr. Grenzflachenaktive Stoffe, III, Köln am Rhein, 1961, 1, p. 56.

(47) KAUFMANN (H. P.). Analyse der Fette und Fettprodukte, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958.

(48) KHWAN (M.N.), TAWASHI (R.), CZETSCH-LINDENWALD (H.V.) Sci. pharm., 1964, 32, (4), p. 271.

(49) KRAFFT (F.). Ber., 1884, 17, p. 1627.

(50) LAMBERT (G.F.), MILLER (J.P.) et FROST (D.V.). J. amer. pharm. Assoc., 1956, 45, p. 685.

(51) LEVY (E.J.), DOYLE (R.R.), BROWN (R.A.) et MELPOLDER (F.W.). Anal. Chem., 1961, 33, p. 698.

(52) LUDWIG (F.J.). Anal. Chem., 1965, 37, p. 1732.

(53) LUDWIG (F.J.). Anal. Chem., 1965, 37, p. 1737.

(54) MANGOLD (H.K.) et KAMMERECK (R.). J. amer. Oil Chem. Soc., 1962, 39, p. 201.

(55) MOLD (J.D.), MEANS (R.E.), STEVENS (R.K.) et RUTH (J.M.). Biochemistry, 1966, 5, p. 455.

(56) MURRAY (K.E.) et SCHOENFELD (R.). J. amer. Oil Chem. Soc., 1952, 29, p. 416.

(57) MURRAY (K.E.) et SCHOENFELD (R.). Austral. J. Chem., 1955, 8, p. 424.

(58) NEWBURGER (S.H.). J. assoc. offic. agricultural Chemists, 1951, 34, p. 109.

(59) NEWBURGER (S.H.). A manual of cosmetic analysis. The Association of official agricultural Chemists Inc., Washington. 1962.

(60) O'CONNOR (J.G.), BUROW (F.H.) et NORRIS (M.S.). Anal. Chem., 1962, 34, p. 82.

(61) ROSEN (M.J.) et GOLDSMITH (H.A.). Systematic analysis of surface active agents, Interscience, New York. 1960.

(62) SAUTER (E.). Z. phys. Chem., 1933, 21 (B), p. 161.

(63) SCHMIDT (A.) et MAREZINKE (G.). Pharm. Zentralhalle für Deutsch., 1948, 87, p. 353.

(64) SJOBLOM (L.). Acta Acad. Aboensis Mathl. Phys., 1956, 20 (101), p. 7.

(65) SMITH (L.). Ann. Chim. Phys., 1842, 6, p. 40.

(66) SNYDERMAN (S.E.), MORALES (S.), CHUNG (A.W.), LEWIS (J.M.), MESSINA (A.) et HOLT (L.E.). Pediatrics, 1953, 12, p. 158.

(67) SOLTZBERG (S.), GOEPP (R.M.) et FREUDENBERG (W.). J. amer. Chem. Soc., 1946, 68, p. 919.

(68) SPRINGER (R.) et HERZINGER (R.). Arch. Pharm., 1956, 289, p. 418.

(69) SPRINGER (R.). Arch. Pharm., 1957, 290, p. 41.

(70) STAHL (E.). Thin Layer chromatography, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York. 1965, p. 357.

(71) STAUDINGER (H.) et LOHMANN (A.). Liebigs Ann. Chem., 1933, 505, p. 41.

(72) STREIBL (M.), STRANSKY (K.) et SORM (F.), Fette Seifen Anstr. - Mitt., 1966, 68, p. 799.

(73) SUCKER (H.). Dtsch. Apothek. Ztg., 1964, 104, p. 1334.

(74) SUCKER (H.). Dtsch. Apothek. Ztg., 1964, 104, p. 1408.

(75) SUFFIS (R.), SULLIVAN (T.J.) et HENDERSON (W.S.). J. Soc. Cos. Chem., 1965, 16, p. 783.

(76) SWARBRICK (J.). J. pharm. Sci., 1965, 54, p. 1229.

(77) TOYAMA (Y.) et HIRAI (H.). Fette Seifen Anstr. - Mitt., 1951, 53, p. 556.

(78) TRANCHANT (J.). Manuel pratique de chromatographie en phase gazeuse, Masson, Paris, 1964, p. 176.

(79) WEITKAMP (A.W.). J. amer. chem. Soc., 1945, 67, p. 447.

(80) WELLENDORF (M.). Dansk. Tidsskr. Farm., 1963, 37, p. 89.

(81) WETTERAU (F.P.), OLSANSKI (V.L.) et SMULLIN (C.F.). J. amer. Oil chem. Soc., 1964, 41, p. 791.

(82) WILLIAMS (K.A.). Oils, Fats and Fatty Foods, 4° édit., J. et A. Churchill Ltd., Londres, 1966.

(83) ZACEK (H.). Kolloid Z., 1959, 165, p. 170.

FIGURES ET TABLEAUX

	Pages
Figure n° 1	26
Figure n° 2	30
Figure n° 3	31
Figure n° 4	40
Figure n° 5	41
Figure n° 6	49
Figure n° 7	50
Figure n° 8	51
Figure n° 9 à 18 (Spectres IR et de RMN)	69
Tableau n° 1	22
Tableau n° 2	28
Tableau n° 3	29
Tableau n° 4	35
Tableau n° 5	39
Tableau n° 6	52
Tableau n° 7	52
Tableau n° 8	67

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7
PRINCIPAUX EXCIPIENTS DE BASE POUR POMMADES	11
TRAVAUX ANTERIEURS SUR L'ANALYSE DES EXCIPIENTS POUR POMMADES	17
A - Identification des excipients de base dans les mélanges complexes	17
B - Détermination de la composition des excipients de base	18
ANALYSE DES PRINCIPAUX SURFACTIFS NON IONIQUES ENTRANT DANS LA COMPOSITION DES POMMADES	21
A - Etude des esters de sorbitanne	21
1/ Travaux antérieurs	23
2/ Travaux personnels	23
3/ Conclusion	33
B - Etude des esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés	34
1/ Travaux antérieurs	36
2/ Travaux personnels	37
3/ Conclusion	42
C - Etude d'esters de polyols	44
Stéarate de glycérol	47
Stéarate d'éthylène glycol	53
Stéarate de diéthylène glycol	55
Laurate de diéthylène glycol	57
Stéarate de propylèneglycol	58
Stéarate de polyoxyéthylène-glycol 300	60
Glycéride oléique polyoxyéthyléné	63
Conclusion	66
CONCLUSION GENERALE	75
BIBLIOGRAPHIE	77

Vu et approuvé
Paris, le 30 Mai 1967
Le Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris,
Pierre MALANGEAU

Vu
et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie
de Paris,
Jean ROCHE

IMPRIMERIE LOUIS-JEAN
Publications littéraires et scientifiques
TYPO - OFFSET
05 - GAP - Téléphone 14-23/14-24
Dépot légal : n° 285 - 1968